

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК 616-006.6: 618.14.08

ОТАМУРОВОДА ХАДИЧА ТУРСУНОВНА

**ВЫБОР ЭФФЕКТИВНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ
СТАДИЯХ РАК ШЕЙКИ МАТКИ**

по специальности «онкология - 5А510110»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискания академической степени магистра

Научный руководитель:

доц. Каримова М.Н.

Самарканд -2013

Оглавление

Введение.....	2
Глава 1. Современное состояние вопросов диагностики и лечения рака шейки матки: обзор литературы	5
1.1 Заболеваемость раком шейки матки.....	5
1.2 Этиология и классификация рака шейки матки.....	8
1.3 Рак шейки матки на ранних стадиях: вопросы диагностики и лечения....	16
Глава 2. Материал и методы исследования	26
2.1 Материал исследования.....	26
2.2 Методы исследования.....	29
2.2.1 Статистические методы исследования.....	31
2.2.2 Клинические методы исследования.....	36
Глава 3. Клинические проявления рака шейки матки на ранних стадиях и информативность методов диагностики.....	37
3.1 Симптоматика рака шейки матки.....	37
3.2 Информативность методов.....	41
Глава 4. Методы лечения и показатели выживаемости при малоинвазивном раке шейки матки	45
4.1 Методы лечения рака шейки матки на ранних стадиях заболевания.....	45
4.2 Показатели выживаемости при ранних стадиях рака шейки матки.....	48

Выбор эффективного метода лечения в ранних стадиях рака шейки матки

Актуальность проблемы.

Несмотря на большое внимание гинекологов к проблеме патологии шейки матки, повышенную онкологическую настороженность и разработанные алгоритм диагностики и лечения больных, частота ракового поражения этого органа остается достаточно высокой. Рак шейки матки (РШМ) является ведущим в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах Азии и Африки [2,14], а также важной медицинской и социальной проблемой в экономически развитых странах мира [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляют примерно 500 тыс. заболевших РШМ, из которых каждый второй случай заканчивается смертью пациентки в течение первого года после установления диагноза.

В большинстве случаев РШМ предотвратим. Считается, что канцерогенез в эпителии шейки матки является строго этапным процессом и соответствующее лечебное воздействие на ранних стадиях развития дисплазии позволяет избежать возникновения инвазивной формы рака. Однако, несмотря на возможности ранней диагностики РШМ, процент ранних форм в Кыргызстане остается низким, составляя в 2005 году только 18% [1,6].

Довольно болезненно ощущается отсутствие очевидного прогресса в лечении больных репродуктивного возраста различными формами РШМ. Традиционным в лечении больных долгое время считался лучевой метод, но в последнее время в клинической практике все более широкое

распространение получает хирургический метод [9,15]. Однако стоит отметить, что и лучевой, и хирургический методы в чистом виде основаны на небольшом клиническом материале и не отражают объективной картины выживаемости при различных методах лечения ранних форм РШМ.

Острота проблемы заключается и в том, что в настоящее время в науке не до конца освещены вопросы результативности различных лечебных подходов к РШМ на ранних стадиях заболевания, с учетом клинических проявлений заболевания и выявленных гистологических форм, что и явилось основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования: на основе особенностей клинических проявлений и диагностики разработать и научно обосновать лечебно-практические рекомендации по совершенствованию методов лечения РШМ на ранних стадиях заболевания.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические особенности и определить диагностическую ценность методов исследования РШМ у пациенток с ранними стадиями заболевания.
2. Изучить показатели результативности комплексного лечения больных РШМ на ранних стадиях в зависимости от гистологической структуры.
3. Определить показатели общей выживаемости больных при использовании различных методов лечения ранних стадий РШМ.

Научная новизна

-оценены клинические характеристики РШМ на ранних этапах развития опухоли и информативность различных методов диагностики;

-рассмотрены вопросы адекватности (обоснованности) комплексного лечения РШМ на ранних стадиях заболевания и их результаты;

-изучены результаты хирургического лечения ранних стадий РШМ и подтверждена возможность применения этого метода лечения как самостоятельного;

-разработаны лечебно-практические рекомендации по тактике лечения РШМ на ранних стадиях заболевания.

Практическая значимость

1. Точное стадирование опухолевого процесса на начальных этапах заболевания РШМ позволяет провести радикальные оперативные вмешательства практически всем больным с ранними стадиями заболевания.

2. Применение комбинированного лечения - лучевой терапии и оперативного вмешательства - снижает частоту рецидивов и отдаленных метастазов.

Личный вклад соискателя

Накопление научного и клинического материала, проведение патентного поиска, выявление и регистрация больных РШМ (рак *in situ*, I, IIa стадии), проведение комплексного лечения, оценка результатов и статистическая обработка материала осуществлены лично автором.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 67 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 7 рисунками. Библиография представлена 134 источниками, из них 86 работ авторов дальнего зарубежья.

Глава 1

Современное состояние вопросов диагностики и лечения рака шейки матки: обзор литературы

1.1. Заболеваемость раком шейки матки.

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-е место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки). РШМ составляет 9,8% всех раков у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев РШМ и ежегодно умирают от него 190 000 женщин [24,56,78,102]. Большинство случаев РШМ (78%) встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% от всех раков у женщин и является 2-й наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах он составляет только 4,4% от новых случаев рака. Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. В странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая степень частоты РШМ (стандартизованные показатели менее 14 на 100 000 женщин). Очень низкая частота отмечена также в Китае и странах Западной Азии (рис. 1)

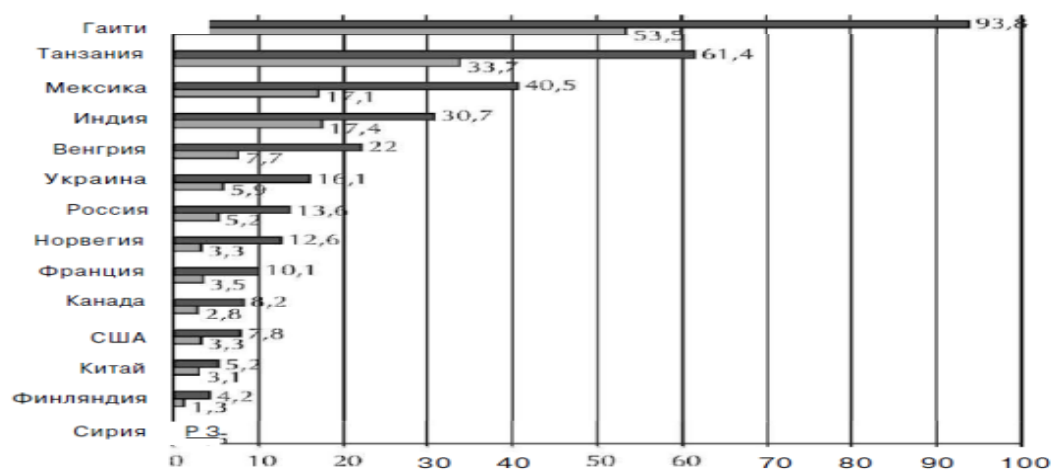


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в мире в 2000 г. (на 100 000 женского населения) [20].

Отмечается значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности от РШМ не только в различных странах мира, но и в различных областях одной и той же страны [14,60,82.]. Это может быть связано со многими факторами: социально-экономическими условиями, национальными традициями, образовательным уровнем населения, степенью развития системы здравоохранения, проведением программ скрининга и др.[2,51].

В России в 1999 г. РШМ по заболеваемости и смертности находился на 6-м месте среди злокачественных новообразований у женщин; его удельный вес составил соответственно 5,4% и 4,8% [5.]. В этом году зарегистрирован 12 201 новый случай РШМ (стандартизованный показатель на 100 000 женщин составил 11,1) и от него умерли 6322 женщины [1,5]. Отношение смертности к заболеваемости составило 52% (среднемировой показатель равен 51%) [24]. Представленные данные показывают довольно высокую смертность от РШМ.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания лечения и другими факторами. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%, 3-летняя - 66%, 5-летняя - 62% [28]. Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51%), наибольшая - в Исландии (84,7%)[46.128.].

Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза заболевания. По данным Я.В. Бохмана [2], пятилетние

результаты лечения больных дисплазией шейки матки составляют 100%, преинвазивным раком - 99,1%, микроинвазивным раком 96,8%. При инвазивном раке эти результаты существенно ниже. В 19-м томе издаваемых под эгидой FIGO в Стокгольме сборников, посвященных результатам лечения гинекологического рака, 120 сотрудничающих центров представили показатели 5-летней выживаемости 32 428 больных раком шейки матки, лечившихся в 1976-1978 гг. Показатели 5-летней выживаемости составили: I стадия - 78,1%; II - 57,0%; III - 31,0%; IV - 7,8%; все стадии - 55,0% (рис. 2).

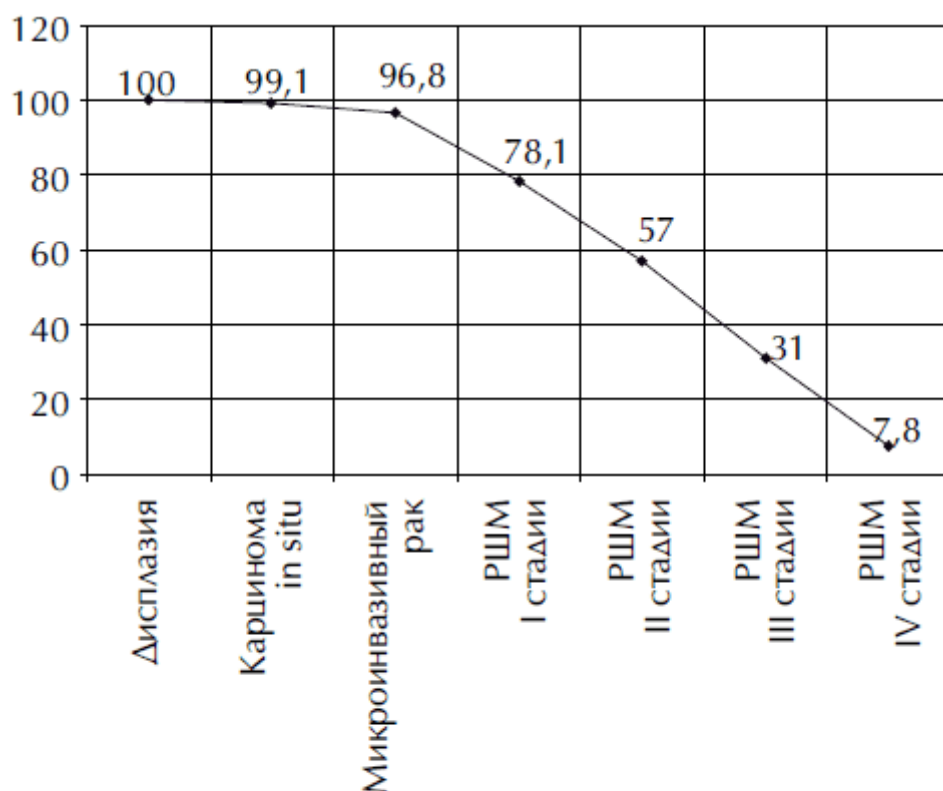


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость больных дисплазией и раком шейки матки (в %).

Эти данные с большой убедительностью показывают первостепенное значение ранней диагностики и своевременного лечения больных с дисплазией и преинвазивным раком, что является реальным способом вторичной профилактики инвазивного РШМ.[34.]

1.2.Этиология и классификация рака шейки матки.

Проведенные специальные эпидемиологические исследования позволили

предположить следующие факторы риска развития плоскоклеточного РШМ и его предшественников: раннее начало половой жизни, сексуальная активность, частая смена половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами мужчинами, несоблюдение половой гигиены, венерические заболевания, вирусные инфекции, среди которых наибольшее значение придают папилломавирусной инфекции (HPV), курение табака, иммунодефицит, дефицит в пище витаминов А и С, возможно использование оральных контрацептивов и др.[2.]

Особое внимание уделяется раннему началу половой жизни, так как в возрасте 14-18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более подвержен действию канцерогенных и ко-канцерогенных агентов. Значительное повышение сексуальной активности молодежи, особенно подростков, обусловленное, главным образом, социальными мотивами, привело к широкому распространению генитальной папилломавирусной инфекции. По данным В.А.Головановой и соавт. [3], при цитологическом обследовании 425 сексуально активных девушек-подростков 13-17 лет частота выявления HPV составила 30,3%, дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки 4,5%. Выявлено, что риску инфицирования HPV подвержены девушки-подростки с низким образовательным и экономическим уровнем, имеющие более трех половых партнеров, не соблюдающие правила половой гигиены, курящие более 5 сигарет в день. Факторами риска развития дисплазии эпителия шейки матки оказались число половых партнеров большее или равное 5, несоблюдение половым партнером-мужчиной правил гигиены, интенсивное курение - 10 и более сигарет в день.[35.]

Факторы риска, связанные с половым партнером-мужчиной, могут быть обусловлены возможным, но не доказанным канцерогенным действием смермы на эпителий шейки матки у женщины. В пользу этого свидетельствуют тщательно выполненные эпидемиологические и клинико-статистические исследования, в которых установлено снижение заболеваемости раком шейки

матки среди женщин, мужа которых в детстве подвергались циркумцизии [2]. Было также выявлено, что промискуитет мужа имеет примерно такое же значение, как частая смена сексуальных партнеров женщиной. Относительный риск развития РШМ достигает 7,8 в случае, если муж имел более 15 внебрачных связей по сравнению с контролем (моногамное супружество).[6,81,104,131].

В ряде эпидемиологических исследований выявлена связь между курением и РШМ. Конечно, многие факторы риска могут быть связаны между собой, в частности, курение может быть связано с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров, но нельзя исключить влияние интенсивного курения на снижение иммунной защиты и ко-канцерогенную роль никотина, который может способствовать реализации канцерогенного эффекта вирусной инфекции.[1,27]

Длительное использование оральных и инъекционных гормональных контрацептивов связывалось с развитием РШМ. Однако их влияние может быть опосредованным. Женщины, использующие эти контрацептивы, более сексуально активны, не пользуются спермицидными агентами и барьерными методами контрацепции и поэтому более подвержены воздействию инфекциям, передающимся половым путем.[43,72,118]

Приведенные выше факты позволили предположить, что эпидемиология РШМ связана с этиологической ролью инфекционного агента. В 70-х годах в качестве такого канцерогенного агента подозревали вирус простого герпеса 2 серотипа (HSV-2), однако 20-летний опыт исследования роли этого вируса не позволил прийти к позитивному заключению [2]. Этот вирус, возможно в ассоциации с цитомегаловирусом, бактериями и простейшими, может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. В многочисленных работах, опубликованных в 1980- 1990 гг., показана связь вируса папилломы человека (HPV) с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки. С помощью методов гибридизации было показано, что от 80 до 100% раков шейки матки

содержат ДНК HPV [15]. Была выявлена грубая корреляция между частотой РШМ и выявляемостью HPV в популяции; так, в странах с высокой частотой РШМ выявляемость HPV-инфекции была в пределах 10-20%, тогда как в странах с низкой частотой - 5-10% [24,47,108,120].

Вирус папилломы человека - ДНК-содержащий вирус, в состав которого входят два структурных гена (L1 и L2) и семь функциональных генов (E1-E7). Известно более 80 типов вируса папилломы человека; более 20 из них способны поражать слизистые оболочки половых органов. HPV-инфекция передается половым путем. Вирус проникает в клетки слизистой оболочки, его развитие и созревание тесно связано с процессами дифференцировки эпителиальных клеток и продвижения их к поверхности эпителиального пласта. Геном вируса может находиться в пораженной клетке в эписомальной и интегрированной форме. Эписомальные формы преобладают в нормальном и диспластическом эпителии, тогда как при раке вирусная ДНК чаще всего интегрирована в геном клетки. Вирусы имеют специфические гены (E6 и E7), которые играют ключевую роль в трансформации нормальной клетки в злокачественную. Активность этих генов контролируется вирусными и клеточными факторами. Для того, чтобы возникла моноклеточная популяция и селекция клона с неконтролируемой пролиферацией, необходима мутация клетки.[12,35,40,134]

Вирус может оказывать продуктивное и трансформирующее воздействие на слизистую оболочку. Классическим проявлением продуктивного воздействия HPV являются папилломы и кондиломы, множественные папиллярные выросты, основой которых является фиброзная ткань, покрытая многослойным плоским эпителием. Кондиломы бывают остроконечными, плоскими и эндофитными (инвертирующими). Результатом трансформирующего действия HPV могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, внутриэпителиальный рак) и инвазивный рак.[17.]

Генитальная инфекция HPV может иметь разнообразные клинические проявления. Выделяют латентную, субклиническую и клинически выраженную

формы HPV-инфекции. При латентных, бессимптомных формах инфекции происходит только репликация вируса в клетке. Несмотря на то, что вирус проходит полный инфекционный цикл с возможностью заражения другого человека при половом контакте, морфологические изменения в гистологических и цитологических препаратах практически не отмечаются. В большинстве наблюдений при такой транзиторной форме инфекции вирус исчезает в течение нескольких месяцев, возможно, вследствие хорошего иммунного ответа [30]. При субклинических формах пораженный HPV эпителий шейки матки обычно кажется неизменным при осмотре невооруженным глазом. При кольпоскопии после обработки шейки матки уксусной кислотой плоские кондиломы видны в виде белоснежных пятен с кератинизацией, неровными краями, мозаикой, микропапиллярными разрастаниями, сателлитами. При клинически выраженных формах HPV-инфекции отчетливо определяются остроконечные кондиломы в области наружных гениталий, ануса, реже видны папилломатозные разрастания на шейке матки [2,19,84].

Морфологическими проявлениями HPV-инфекции является наличие в мазках и срезах из шейки матки койлоцитоза - клеток промежуточного и поверхностного слоев многослойного плоского эпителия с перинуклеарным просветлением цитоплазмы. Эти клетки впервые описал Луге еще в 1949 г. В 1960 г. он ввел понятие клетки с ореолом для описания клеток с зоной просветления около ядра. В 1956 г. Koss и Durfee дали подробное описание этих клеток, предложили термин койлоцитоз и впервые отметили связь между койлоцитотической атипией, дисплазией и раком шейки матки. Долгое время значение койлоцитоза оставалось неясным. В 1976 г. A. Meisels и M. Fortin из Канады и в 1977 г. Purola и Savia из Финляндии предположили, что койлоцитоз может быть обусловлен инфекцией HPV [21]. В дальнейшем при электронномикроскопическом исследовании вирусные частицы были выявлены в койлоцитах в цервикальных мазках. Вирусные частицы HPV были выявлены также в ядрах койлоцитов и было установлено, что перинуклеарные

просветления цитоплазмы обусловлены некрозом цитоплазмы под действием вируса HPV. А. Meisels и соавт. [22] показали, что койлоцитоз может быть выявлен не только в нормальных клетках, но и в диспластических и ввели термин атипическая кондилома. По сводным данным электронно-микроскопических исследований, которые они приводят, более чем у 50% больных с дисплазией и цитологически определяемым койлоцитозом в этих клетках могут быть выявлены вирусные частицы. Прослеживание женщин с цитологически определяемыми признаками папилломавирусной инфекции показало, что у 40 % из них морфологические признаки инфекции исчезали в течение 5-летнего срока наблюдения, у 45% - оставались без изменения и у 15% развивались дисплазия или карцинома *in situ* [29,31,100,128].

Молекулярно-биологические методы исследования позволили не только с большой степенью чувствительности установить наличие вируса HPV, но и выделить различные его типы. Приоритетные исследования, выполненные в начале 80-х годов группой доктора zur Hausen, установили, что 16-й и 18-й типы HPV обнаруживаются при раке шейки матки, а 6-й и 11-й - при доброкачественных опухолях и лишь иногда при инвазивном раке. Дальнейшие исследования подтвердили эти данные, и в зависимости от типа воздействия на слизистую оболочку шейки матки выделены вирусы высокого риска (16,18,31,33,35,39,45,50,51,52, 56,58,59,64,68,70) и низкого риска (3,6,11,13,32, 42,43,44,72,73). Вирусы высокого риска чаще выявляются при выраженной дисплазии, преинвазивном и инвазивном раке. При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) встречается HPV 16-го типа, тогда как HPV 18-го типа чаще ассоциирован с аденокарциномой и низкодифференцированным раком. Вирусы низкого риска выявляются при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке.[1,67]

Молекулярно-биологические исследования являются прямыми методами выявления HPV-инфекции и имеют значительно более высокую чувствительность, чем косвенный метод - цитологическое исследование. При

последнем виден лишь результат взаимодействия с клеткой вируса, находящегося в эписомальной форме. Латентные формы инфекции и вирусные формы, интегрированные с геномом клетки при ее малигнизации, цитологически не определяются, так же, как и нет каких-нибудь цитологических особенностей инфицирования вирусами высокого или низкого риска. Наиболее высокую чувствительность имеет метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), при котором теоретическим пределом распознавания является одна геномная копия на 100 000 клеток [25,61,124].

Клинические исследования с использованием молекулярно-биологических методов детекции и типирования HPV-вируса позволили установить высокую степень его выявляемости у здоровых женщин. Так, последовательности HPV-вируса были выявлены у 90 (29%) из 309 здоровых женщин Санкт-Петербурга репродуктивного возраста, причем 58% образцов содержали HPV высокого риска [1]. Среди 415 женщин, проживающих в Томске и Томской области, HPV 16/18-инфекция была выявлена с помощью метода ПЦР у 18,3% обследованных. В группе больных с раком шейки матки инфицированность составила 27,4%, среди больных тяжелой дисплазией - 25,7%, в группе лиц с фоновыми процессами и здоровых 12,3% и 38% соответственно. Среди женщин, у которых выявлен вирус HPV 16/18, клинически выраженная форма инфекции отмечена у 5,2%, субклиническая - у 30,3% и латентная форма - у 64,5% обследованных [6.18,55,97].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что HPV-инфекция является весьма важным компонентом, но не необходимым или достаточным причинным фактором для развития РШМ.

Биологические особенности цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Как известно, в большинстве случаев развитию инвазивного РШМ предшествуют внутриэпителиальные атипические изменения, которые были названы цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и разделены на 3 степени: CIN I соответствует слабой дисплазии многослойного плоского

эпителия, CINII - умеренной дисплазии и CINIII - выраженной дисплазии и карциноме *in situ*. Прослеживание больных с дисплазией без лечения позволило установить, что у ряда больных дисплазия регрессирует, у других персистирует, т.е. остается без изменения, и у некоторых прогрессирует до более выраженной степени или до рака. В исследовании шведских авторов из 555 женщин со слабой дисплазией, прослеженных в среднем 39 мес, прогрессия до выраженной дисплазии или карциномы *in situ* имела место в 16% случаев, тогда как в 62% случаев отмечена регрессия и в 22% - персистенция. В другом исследовании 894 женщины с умеренной дисплазией были прослежены 78 мес. Прогрессия до выраженной дисплазии или карциномы *in situ* имела место в 30% случаев, регрессия - в 54% и персистенция - в 16%. Период времени от выявления слабой или умеренной дисплазии до установления выраженной дисплазии или карциномы *in situ* составил примерно 3,5 - 4,5 года [25,17,53,121].

В исследовании, выполненном в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, 212 больных с дисплазией различной степени прослежены без лечения в течение 2 - 5 лет [2]. У 65 (30,7%) больных отмечена регрессия дисплазии, у 102 (48,1%) - она оставалась стабильной, у 24 (11,3%) - слабая или умеренная дисплазия прогрессировала в тяжелую и у 21 (9,9%) - различные формы дисплазии прогрессировали в преинвазивный (у 18) или микроинвазивный (у 3) рак. Было отмечено, что по мере увеличения степени выраженности дисплазии возрастает опасность ее прогрессирования и уменьшаются шансы на регрессию.

В большом проспективном исследовании R. Richard и B. Barron [26] сообщили, что среднее время для развития карциномы *in situ* составляет примерно 5, 3 и 1 год для больных со слабой, умеренной или выраженной дисплазией соответственно и предположили, что 66% всех дисплазий будет прогрессировать до карциномы *in situ* в течение 10 лет.[7]

Карцинома *in situ* также не всегда обязательно прогрессирует до инвазивного рака при отсутствии лечения. Отмечены редкие случаи спонтанной регрессии

карциномы *in situ*. В некоторых случаях небольшие участки плоскоклеточной карциномы *in situ* могут быть полностью удалены при выполнении биопсии или соскоба. В других случаях механизм регрессии карциномы *in situ* остается неизвестным. Едва ли его можно связать с фенотипической нормализацией атипического клона клеток, скорее всего атипический клон погибает из-за терминальной дифференциации [25,64].

Средняя длительность существования карциномы *in situ* оценена в 10 лет. Наиболее короткий период перехода карциномы *in situ* в инвазивный рак составляет 3 года, однако примерно у 5% больных с карциномой *in situ* инвазивный рак может развиваться менее чем через 3 года.

Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки является действительным предраковым состоянием, а больные, у которых она выявляется, относятся к группе высокого риска развития РШМ. Эти данные также показывают, что процесс злокачественной трансформации эпителия происходит в течение довольно длительного времени. Об этом свидетельствуют также косвенные данные. Средний возраст больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на 15,6 лет меньше, чем у больных с инвазивным раком [15]. Средний возраст больных с преинвазивным РШМ (42,1 год) на 6 лет меньше, чем у больных РШМ I стадии [10]. Это говорит о том, что имеется достаточный период времени для проведения соответствующих профилактических мероприятий, препятствующих развитию инвазивного РШМ.[4,16,38,105]

1.3.Рак шейки матки на ранних стадиях: вопросы диагностики и лечения.

РШМ является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, и,

наконец, существует надежный скрининг-тест - цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала.

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ просты. После классических работ Папаниколау, выполненных в 40-х годах, было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным методом диагностики предрака (дисплазий) и начального преклинического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Следовательно, если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них инвазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных сберегательными методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и экономический эффект.[33,87]

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия (с 1949 г.). Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 50-х годах - в США, в Китае, с начала 60-х годов - в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, с начала 70-х годов - в Германии, Бразилии и других странах [7].

В нашей стране цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. в Ленинградской области, в системе лечебно-профилактических учреждений Октябрьской железной дороги. В 1966 г. в БССР была организована подвижная станция ранней диагностики и профилактики рака для обследования сельского населения. С 1968 г. программа цитологического скрининга начала проводиться в Латвийской республике. Широким фронтом развернулась работа по цитологическому скринингу РШМ после создания централизованных цитологических лабораторий (ЦДЛ) на основании приказа Минздрава СССР 1253 от 30.12.76 г.

С начала введения скрининговых программ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу РШМ, изложенный во множестве публикаций. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм. Анализ литературы показывает, что при правильно организованном, документированном и достаточно широко проводимом цитологическом скрининге РШМ эффективность его достаточно высока.

В канадской провинции Британская Колумбия в результате проведения цитологического скрининга отмечено снижение заболеваемости РШМ с 28,4 случаев на 100 000 женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 в 1980-1984 гг. (снижение на 78 %); смертность снизилась на 72 %. К началу 90-х годов эти показатели снизились еще больше (соответственно на 80% и 75%) [11,47,93].

Поразительные цифры приводят китайские авторы [31], которые анализируют материалы цитологических исследований, выполненных у 7 735 057 женщин. Они отмечают, что, по данным Шанхайского текстильного промышленного бюро, частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более чем в 10 раз (со 195,3 до 14,83 на 100 000 женщин). В результате проведения программы цитологического скрининга РШМ III стадии не был выявлен во многих областях в течение последних нескольких лет наблюдения, а в ряде регионов отмечено выраженное снижение его частоты. В 90-х годах частота РШМ в провинции Шанхай составила всего 3,3 на 100 000 женщин [14,69].

Об эффективности цитологического скрининга говорит сравнение скрининговых программ, проводимых в северных странах. Все северные страны: Финляндия, Швеция, Исландия, Дания, за исключением Норвегии, ввели программы скрининга, охватывающие всю страну или, по крайней мере, значительную часть женского населения. В странах, где скрининг проводится активно, заболеваемость и смертность от РШМ существенно снизилась, в Норвегии же такое снижение не было отмечено. Особенно показательны данные

об изменении смертности от РШМ в этих странах. В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29-59 лет) и охват женщин скринингом приближался к 100 %, смертность от РШМ снизилась за 20-летний период на 80 %, в Финляндии и Швеции, где охват женщин скринингом был также очень высок, на 50 % и 34 % соответственно. В Дании приблизительно 40 % населения были охвачены скринингом, и смертность от РШМ снизилась на 25 %. В то же время в Норвегии, где только 5 % населения подвергались скринингу, смертность от РШМ снизилась лишь на 10 % [12.25.73].

Выраженное различие в эффективности цитологического скрининга отмечено и в Великобритании. Лишь в одной области Шотландии (Grampian) имелось значительное уменьшение заболеваемости и смертности от РШМ (охват скринингом женского населения здесь составил 95%). Это резко контрастировало с результатами в остальной Англии, где скринингом было охвачено лишь 40% женщин [19]. В некоторых районах Англии зарегистрировано даже повышение частоты РШМ, особенно среди молодых женщин, причем особенно заметно увеличилось количество железистых раков [27].

Среди европейских стран значительное уменьшение частоты РШМ (от 15 до 30% каждые 5 лет) наблюдалось в Женеве, Финляндии, Швеции, Словении и других странах с хорошо организованными скрининговыми программами. В этих странах эффективность цитологического скрининга значительно выше, чем в тех странах, где он проводится спонтанно частными врачами и независимыми лабораториями, например, во Франции [23].

В США, несмотря на отсутствие общегосударственной программы цитологического скрининга, частота и смертность от РШМ значительно уменьшились в последние несколько десятилетий. Это уменьшение связывают с широким использованием цитологического метода исследования (Паптеста). Так, в 1992 г. более 90% женщин 18 лет и старше прошли цитологическое

исследование и около 2/3 (61%) из них прошли его в течение последних 3 лет [16].

В нашей стране хорошие результаты получены в организованном и контролируемом скрининге, проводимом в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 г.) заболеваемость инвазивным раком шейки матки снизилась с 31,61 до 8,13 на 100 000 женщин (на 74,3 %); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности от РШМ. Соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 г. до 1/4 в 1984 г. На некоторых отделениях железной дороги отмечено полное отсутствие инвазивного РШМ в течение нескольких лет [4.71.90.114].

С другой стороны, имеются сообщения о низкой эффективности цитологического скрининга РШМ, о том, что цитологический скрининг себя не оправдывает, что он не смог привести в СССР к существенному снижению заболеваемости и смертности от РШМ [9].

В России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин 18 лет и старше с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеечного канала. В течение последних 20 лет стратегия скрининга РШМ не менялась. Отсутствие программы скрининга, с разработкой всех организационных вопросов и контроля за ее выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга.

Факторы эффективности цитологического скрининга

Как видно из приведенных выше данных, решающим фактором эффективности цитологического скрининга является охват женского населения. Этот фактор имеет значительно большее значение, чем частота проведения раундов скрининга. В условиях неорганизованного скрининга трудно подсчитать истинный процент охвата женского населения, так как некоторые женщины имеют возможность пройти обследование несколько раз в год, другие ни разу.

Анализ отчетов централизованных цитологических лабораторий Санкт-Петербурга, произведенный нами в конце 90-х годов, показал, что ежегодно пассивный скрининг производится примерно у 500 000 из 1,5 млн. женщин 20-60 лет, подлежащих обследованию, т.е. примерно у 1/3 [8]. Процент охвата скринингом женщин низкий (из-за повторных исследований ниже 30%). Это означает, что более 70% женщин не участвуют в проведении скрининга. В странах, где проводится организованный скрининг, в координационном центре имеются компьютерные базы данных женщин определенных возрастных групп, подлежащих обследованию, прошедших его, лиц с выявленной патологией, производится прослеживание выявленных больных. Охват скринингом женского населения, подлежащего исследованию, достигает 75, 80 и даже 90%. Проблему увеличения охвата скринингом женского населения решают с помощью проведения разъяснительной работы, издания популярных печатных материалов, привлечения средств массовой информации, общественных организаций и т.д. Женщинам, не прошедшим профилактический осмотр, рассылают приглашения на обследование.[56.82.88]

Вопрос о периодичности проведения скрининга широко обсуждается в литературе в связи с тем, что в разных странах приняты различные межскрининговые интервалы. Так, в Нидерландах цитологический скрининг проводится с 6-летним интервалом, в Финляндии - с 5-летним интервалом, в Швеции - каждые 4 года, в Дании - каждые 3 года, в Исландии и Китае - каждые 2-3 года. Этот вопрос должен решаться в связи с рациональным размещением имеющихся ограниченных ресурсов в связи с их наиболее эффективным использованием. По расчетам специалистов, эффективность скрининга РШМ примерно одинакова при интервалах между обследованиями в 1 и 2 года. Если же заменить скрининг, который проводился 1 раз в 3 года, на ежегодный скрининг той же популяции женщин, то объем работы возрастет в 3 раза, еще больше вырастут экономические затраты, а выигрыш в защите от рака составит лишь 2 % (табл. 1).

Таблица 1. Уменьшение кумулятивной частоты PLUM у женщин 35-64 лет при различной частоте скрининга (WHO,1986, цит. по [23])

Период времени между обследованиями (кол-во лет)	Доля женщин, защитившихся от РШМ при скрининге (%)	Кумулятивная частота РШМ за 10 лет наблюдения
1	93,3	30
2	93,3	15
3	91,4	10
5	83,9	6
10	64,2	3

Таблица 2. Уменьшение кумулятивной частоты PLUM в соответствии с пропорцией обследованных женщин и частотой скрининга (возрастные группы 35-64 лет) (цит. по [23])

Период времени между обследованиями (кол-во лет)	Доля популяции, подвергнутая скринингу (%)	Доля женщин, защитившихся от РШМ при скрининге (%)	Кумулятивная частота РШМ за 10 лет наблюдения
1	20	19	6
2	30	28	4,5
3	40	37	4
5	50	42	3
10	80	51	2,4

Популяция женщин, которая уже прошла скрининг, относится к низкому

рisku развития РШМ; вероятность выявления рака у этих женщин в 5 раз меньше, чем у необследованных, а смертность- в 10 раз меньше. Из этих данных следует вывод, что повышение эффективности скрининга в противораковой борьбе может быть достигнуто не за счет увеличения его частоты, а за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Как видно из табл. 2, более широкий охват скринингом женского населения более эффективен, чем повышение его частоты.[90.]

При анализе случаев инвазивного РШМ, выявленного у женщин в странах с организованным скринингом, было установлено, что в 70 % этих наблюдений рак возник у женщин, которые вообще не участвовали в скрининге или обследовались очень нерегулярно, тогда как только в 7-15 % наблюдений он был пропущен при предыдущем цитологическом исследовании [11,85.].

Сторонники ежегодных скринингов обосновывают свою позицию низкой чувствительностью цитологических исследований в некоторых лабораториях, большим количеством ложноотрицательных ответов. Однако более рациональным представляется повышение квалификации, опыта врачей и лаборантов-цитотехников, чем необоснованная трата ресурсов и времени на повторные исследования.[6,34.]

Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин 35-40 лет, а при наличии больших возможностей частоту скрининга повысить до 1 раза в 10 или в 5 лет для всех женщин 35-55 лет. Идеальным считается скрининг женщин 25-65 лет сначала 2 года подряд, при отрицательных результатах - каждые 3 года [7].

Только четкая организация всех звеньев скрининга, адекватные диагностика, прослеживание и лечение выявленных больных позволили в Финляндии при 5-летних интервалах между раундами скрининга женщин в возрасте 30-55 лет и 75% охвате этих контингентов добиться самых низких в Европе показателей частоты и смертности от РШМ.[35,79]

Весьма важным фактором эффективности скрининга рака шейки является чувствительность цитологического исследования. По данным различных исследователей, она составляет от 66 % до 83 %. В 70-90 % случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10-30 % - ошибочная интерпретация цитологических данных [17].

Наиболее часто неинформативный материал получают при взятии мазков из цервикального канала; отсутствие в мазках клеток эндоцервикального эпителия отмечается в 8-18 % случаев [18]. Вследствие этого именно железистые и железисто-плоскоклеточные РШМ наиболее часто пропускаются при скрининге [13]. Поэтому цитологический скрининг оказывает небольшое влияние на уменьшение количества железистых РШМ; наоборот, относительная частота их среди других РШМ возрастает. Так, если раньше частота железистых РШМ составляла 5-10 % от всех РШМ, то в последнее время - 15-20 %. Использование специальных недорогих приспособлений (Cytobrush, Cervex-brush) позволяет значительно увеличить информативность цитологического материала.[23.]

Большое внимание в западных странах уделяют подготовке лаборантов-цитотехников и врачей-цитопатологов. Международная академия цитологии организует постоянно действующую систему подготовки специалистов с периодической сдачей экзаменов. В нашей стране, к сожалению, отсутствует специальность клиническая онкоцитология, что снижает возможности централизованного руководства цитологической службой и соответствующей подготовки специалистов.[60.]

Весьма важным и актуальным фактором эффективности цитологического скрининга является адекватное обследование и лечение выявленных больных. Из-за бессимптомного течения предрака и преклинического РШМ многие больные отказываются от дальнейшего обследования и лечения или связь с ними утрачивается. Требуется проведение разъяснительной работы с такими больными, чтобы все предыдущие усилия по ранней диагностике не оказались

тщетными.[13,47]

В заключение следует сказать, что, учитывая уникальные возможности цитологического скрининга РШМ в сохранении здоровья и жизни женщин, его относительно низкую стоимость, общество обязано обеспечить базовый уровень организованного скрининга с учетом научно обоснованных положений и финансовых возможностей. Следует рассмотреть вопрос о включении скрининга в систему обязательного медицинского страхования. Доказано, что финансовые затраты на проведение эффективного скрининга ниже, чем на лечение больных с инвазивным раком шейки матки. Базовую систему скрининга могут эффективно дополнить меры индивидуальной профилактики с использованием более частого обследования в группах повышенного риска, с привлечением более дорогих, но значительно более чувствительных молекулярно-биологических методов определения вирусов папилломы человека высокого риска.(64,82,130)

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования.

Базовая информация была получена из следующих источников:

1. Данные объективного статуса на момент обследования и лечения, анализа амбулаторной карты, истории болезни, операционного журнала, архивные данные, данные патоморфологической лаборатории.

2. Данные динамических наблюдений, опроса больных, запросы в онкологические диспансеры и онкологические кабинеты, запросы в органы ЗАГС.

В основу настоящей работы положены клинические наблюдения за 102 больными с малоинвазивным РШМ I и 1a стадий, которые лечились с использованием различных методов противоопухолевой терапии в онкогинекологическом отделении Самаркандского областного онкологического диспансера при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан с 1998 по 2007 годы.

Группу больных по возрастным категориям составили: 40-49 лет - 34 (34,3%); 30-39 лет - 27 (26,6%); 50-59 лет - 18 (18,6%); 60-69 лет - 11 (11,4%); старше 70 лет - 13 больных.

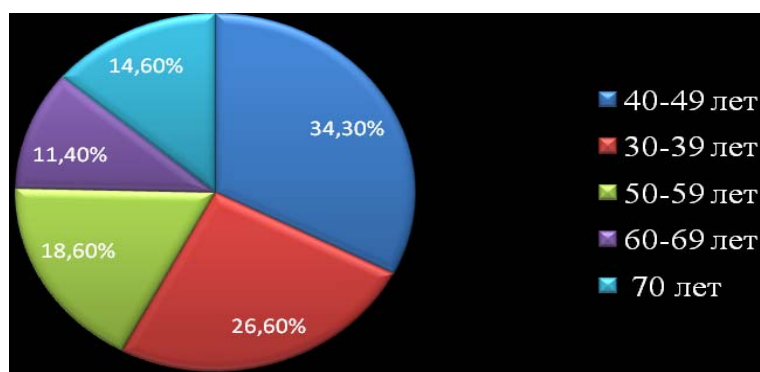


Рис.2.1. Распределение больных по возрасту.

Распределение больных по морфологической структуре опухоли представлено в табл. 1, в которой отражено преобладание плоскоклеточного неороговевающего рака - 53 случаев (52,2%).

Гистологическая структура РШМ у больных с ранними стадиями заболевания

Таблица 2.1.

Гистологический вариант опухоли Кол-во больных

	абс. Число	%
Рак in situ	14	13,95
Плоскоклеточный ороговевающий рак G1	1	1,03
Плоскоклеточный ороговевающий рак G2	11	11,36
Плоскоклеточный ороговевающий рак G3	1	1,55
Плоскоклеточный неороговевающий рак G1	5	5,68
Плоскоклеточный неороговевающий рак G2	53	52,19
Плоскоклеточный неороговевающий рак G3	9	9,04
Без верификации диагноза	1	1,03
Аденокарцинома G1	1	1,03
Аденокарцинома G2	2	2,06
Аденокарцинома G3	1	1,03
Итого	102	100,0

Плоскоклеточный вариант опухоли с ороговевающим компонентом и разной степенью дифференцировки был диагностирован у 13 пациенток (13,8%).

Градация G1, G2 и G3 означала соответственно степень дифференцировки опухоли - высокую, умеренную и низкую. Пре-инвазивный рак (рак in situ) был отмечен также у 14 больных (13,8%).

Аденокарцинома различной степени дифференцировки была отмечена у 4 пациенток (4,1%).

Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: 1а стадия - 8 (7,8%); 1б - 27 (27,4%); На стадия – 56 (56,4%) пациенток. Преинвазивный рак шейки матки (рак *in situ* - «рак на месте») был обнаружен у 14 (13,4%) пациентки. В 90% случаев эта форма рака проявилась на фоне таких предраковых заболеваний, как лейкоплакия, обширная эрозия и тяжелая дисплазия.

В качестве основного метода при изучении заболеваемости РШМ на ранней стадии использовалось ретроспективное исследование с применением статистических и клинических методов исследования. Для определения достоверности различия результатов лечения были использованы критерии однородности нормальных совокупностей: критерий Стюдента и критерий дисперсного отклонения (критерий Фишера).

Оценка выживаемости (общей, кумулятивной) была проведена с помощью таблицы дожития по методу Каплан-Мейер, а достоверность между сравниваемыми кривыми выживаемости - с помощью теста Ман-тел-Хенцеля.

Клиническая диагностика ранних стадий РШМ начиналась с первичного обследования пациентки: осмотр, цитологическое исследование мазков по Папаниколау, кольпоскопия, интравагинальное УЗИ и УЗИ брюшной полости. При кольпоскопии детально исследовалась поверхность шейки матки. При обнаружении подозрительного участка производилась биопсия - взятие маленького кусочка ткани для последующего гистологического исследования. Традиционно рентгенография включалась в методы исследования рака женских половых органов, в частности РШМ, и использовалась в виде грудной рентгенографии, контрастирования кишечника с помощью бария и внутривенной пиелографии. У части больных выполнена компьютерная томография.

2.2. Характеристика методов обследования больных

Обследование пациентов раком почки было комплексным.

Рентгенологическое исследование проводилось на сериоскопе фирмы «Siemens» (ФРГ, 1998). Исследование грудной клетки проводили по общепринятой методике.

Экскреторную урографию проводили на этом аппарате, также по общепринятой методике с изучением экскреторной функции почек на 5, 15 и 25 минутах.

Для адекватной оценки экскреторной функции почек, наличие деструкции и/или деформации мочевыводящих путей вследствие опухолевой инфильтрации у всех больных выполнена экскреторная урография с введением 76%-20мл Урографина внутривенно. Исследование проводился под рентгенологическим контролем на аппарате «Siemens» (Германия) «EDR-750 BC» с контрольным графическим исследованием выведения контрастного вещества в 5, 15, 25 минутах обследования. В ходе данной процедуры устанавливался степень деформации мочевыводящих путей, наличие вторичных рентген позитивных изменений, экскреторное состояние почек и конфигурация мочевого пузыря

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «SonoScore» фирмы «KRANZBUHLER» (Германия) и «SONOASE 4800» фирмы «MEDISON». Сканирование проводилось конвексными датчиками с частотой 3,5; 5; 7,5 МГц по методике стандартного серошкального сканирования.

Компьютерная томография производилась на компьютерном томографе 3-го поколения SOMATOM AR.TX («Siemens», Германия), при шаге томографирования 5 мм. Исследование включало в себя, помимо почек, поджелудочной железы, печень, селезенку, внутри и внепеченочные желчные протоки, забрюшинные лимфоузлы, а также состояние крупных сосудов

(аорты, чревного ствола, нижней полой вены и верхнебрыжеечных сосудов) .

Во время проведения КТ соблюдались все технические условия. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине. Перед исследованием выполнялась топограмма – обзорное изображение заданной зоны тела человека, выполненное узкоколлимированным пучком рентгеновского излучения при постоянном продольном перемещении стола, на котором лежит пациент. По данным топограммы определялся уровень начала КТ-исследования. Сканирование осуществлялось на высоте неглубокого вдоха – от уровня верхнего края печени до уровня до уровня VL3. Время сканирования 5 секунд.

МР-томография больных проводилась на аппарате Magnetom Open/Viva, фирмы “Siemens” (Германия) с напряженностью магнитного поля 0,2 Т, который функционирует в отделении лучевой диагностики и лучевой терапии 3-й клиники ТМА. Исследования проводились полипроекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). Необходимость такого исследования обусловлена сложностью анатомического строения данной области и обилием деталей, требующих оценки их пространственного взаиморасположения. Положение пациента при обследовании нейтральное – лежа на спине. Во всех проекциях определены: толщина срезов (SL) 3-5 мм, расстояние между срезами (SP) 1-2 мм, количество срезов 12-16. Общее время исследования составляло 20-25 мин.

Проводимое по показаниям эндоскопическое исследование пищевода и желудка проводилось с помощью фиброгастроскопа фирмы «Olimpus» с торцевой оптикой 10 модели по общепринятой методике.

Тщательно исследовались общие клинические анализы крови и мочи; биохимические показатели крови; ПТИ-коагулограмма.

Всем больным в обязательном порядке производилось электрокардиографическое исследование.

Гистологическое исследование. Всем больным после взятия биопсии проводили гистологическое исследование. Проводили гистологическое изучение на серийных парафиновых срезах (от 15 до 20 для каждого наблюдения) с использованием окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным. Препараты просматривались на световом микроскопе с увеличением окуляра 10×, 20×, 40×.

Процесс приготовления гистологического препарата для световой микроскопии включал следующие этапы:

1. Взятие материала и фиксация в 10% нейтральном формалине;
2. Обезвоживание в спиртах восходящей концентрации;
3. Уплотнение ткани, пропитка и заливка парафином;
4. Приготовление срезов 4-5мкм;
5. Окрашивание срезов гематоксилином и эозином и заключение в бальзам.

2.2.1. Характеристика методов лечения больных

2.3.1. Критерии оценки состояния больных раком шейки матки

С целью оценки эффективности лечения проводили комплексное исследование:

1. До лечения;
2. Спустя 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после лечения.

На совместной конференции Национального института рака США и Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 1990 г., было принято решение считать основным критерием оценки результатов противоопухолевой терапии выживаемость, первичный опухолевый ответ и безрецидивная выживаемость.

2.4. Критерии оценки состояния больных раком желудка

С целью оценки эффективности лечения проводили комплексное

исследование:

1. До лечения;
2. Спустя месяц после лечения.

Критерии оценки состояния больных:

Таблица 2.2

Шкала Карновского

Состояние нормальное	100%	Нормальная активность
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию
Нормальная активность	80	
Обслуживает себя самостоятельно, но способен к нормальной деятельности или активной работе.	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворить большую часть своих потребностей.	60	
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе медицинском	40	

1. Оценка общего состояния больных по шкале Карновского
2. Иммунологический статус
3. Клинико-биохимические показатели

Оценка качества жизни в онкологии один из важнейших критериев эффективности лечения наряду с определением общей и безрецидивной выживаемости и ответом на противоопухолевую терапию. Нами общее состояние больных оценено по шкале Карновского (табл. 2.8).

Для изучения степени чувствительности, специфичности и точности современных диагностических методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли при раке шейки матки мы пользовались методом Galen P.S. и Gambino S.R. (Lyung B. et al., 1986). Достоверность информации, полученной при УЗИ, рентгенологическом исследовании, КТ и МРТ оценивали путем сравнения с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала.

Абсолютная чувствительность теста представляет собой процентное выражение частоты истинноположительных результатов.

Истинноположительным значением (ИП) считалось, когда методом диагностики и интраоперационно получали одинаковые результаты по степени распространения опухоли.

ИП

Абсолютная чувствительность = ----- x 100%

ИП + ЛО

Ложноотрицательное значение (ЛО) – это часть больных с интраоперационно установленной степенью распространения рака, у которых метод диагностики не верно определил степень ее распространения, т.е. показал более низкую степень ее распространения.

$$\text{Полная чувствительность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИПодозр.}}{\text{ИП} + \text{ИПодозр.} + \text{ЛО}} \times 100\%$$

Истинно подозрительное значение (ИПодозр.) – это часть больных, у которых метод диагностики показывал подозрение на определенную степень распространения опухоли, интраоперационно подтверждали данную степень ее распространения.

Специфичность теста представляет собой процентное выражение частоты истинноотрицательных результатов.

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%$$

Истинноотрицательным значением (ИО) считалось в том случае, когда диагнозы, установленные методом диагностики и интраоперационным исследованием совпадали и исключали какую-либо другую степень распространения опухоли.

Ложноположительное значение (ЛП) – это часть больных, у которых метод диагностики показывал более высокую степень распространения опухоли, чем оно есть по данным интраоперационного исследования.

Ложноотрицательная оценка теста представляет собой процентное выражение частоты ложноотрицательных результатов и равняется к 100% минус полную чувствительность.

Ложноположительная оценка теста - это процентное выражение частоты ложноположительных результатов и представляет собой 100% минус положительное предсказательное значение.

Положительное предсказательное значение диагноза представляет собой его правильность и является частью всех диагнозов ПКР, установленных методом диагностики. Оно выражается процентным отношением истинно-положительных результатов к общему числу положительных результатов.

$$\text{Положительное предсказательное значение} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%$$

Диагностическая точность теста выражается процентным отношением истинных (т.е. соответствующих состоянию обследуемых пациентов) результатов методов диагностики к общему числу полученных результатов.

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИПодозр.} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ИПодозр.}} \times 100\%$$

2.2.2. Методы статистической обработки клинического материала.

Цифровые данные, полученные при выполнении указанных исследований, обработаны методом вариационной статистики (Реброва О.Ю., 2002) на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P), при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Для оценки

отдаленных результатов лечения по критерию - выживаемость, использовался моментальный метод построения таблиц дожития «Life - Table Method», рекомендованный для применения Международным Противораковым Союзом (UICC), метод определения медианы выживаемости и поговой выживаемости по Каплану-Мейеру .

Глава 3 Результаты собственного исследования

3.1. Симптоматика рака шейки матки.

Симптоматика у больных РШМ на ранних стадиях.

Время от появления симптомов для ранних стадий предрака и РШМ составило от 1 месяца до 62 месяцев. Среднее время от начала первых клинических признаков заболевания до проведения специальной терапии было равно 18,5 + 2,1 месяцев.

Первичным симптомом РШМ у 44 (45%) больных было появление контактных кровянистых выделений во время полового акта или после него. У 12 (12%) пациенток первым симптомом было появление редких водянистых выделений, которые обусловлены разрушением лимфатических капилляров, прилегающих к эпителиальному слою. Позже у этих пациенток появились периодические кровянистые выделения в связи с разрушением более глубоко расположенных кровеносных капилляров.

У 6 (7%) пациенток с малоинвазивным РШМ наблюдались геморрагии без видимой причины. Четыре больных (4%) с ранними стадиями РШМ жаловались на периодические боли внизу живота с иррадиацией в крестец, поясничную область, прямую кишку, хотя в последующем, при детальном исследовании, другой патологии, а также метастазов выявлено не было.

Большинство пациенток беспокоили бели, которые чаще были водянистыми, без запаха, реже - гнойными и зловонными. Последний симптом встречался в 18% случаев, при присоединении вторичной инфекции. На рис. 1. представлена общая картина симптоматики у больных малоинвазивным РШМ. отсутствие симптомов, контактные кровотечения, бели 18%, боли 4%, неконтактные кровотечения 7%, водянистые выделения 12%.

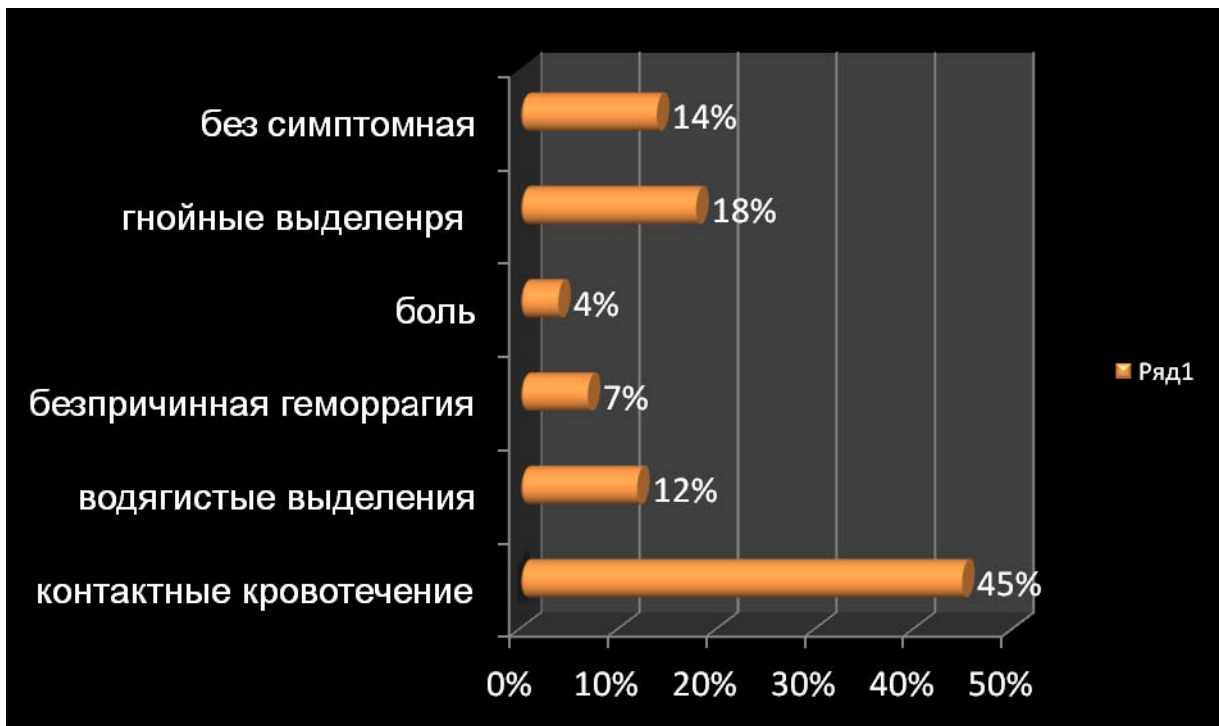


Рис.3.1. Характер жалоб при малоинвазивном раке шейки матки.

Отсутствие выраженных симптомов при малоинвазивном РШМ на ранних стадиях наблюдалось у 14% пациенток, которые в большинстве своем были выявлены при профилактических осмотрах, а также при случайных гинекологических осмотрах по поводу других гинекологических заболеваний. Эти результаты еще раз подчеркивают необходимость и важность ранней диагностики бессимптомных форм цервикального рака. При выявлении у больных изменений на шейке матки с подозрением на РШМ, кроме биопсии в условиях поликлиники НЦО, им делали соскоб из цервикального канала, так как чаще всего патологический процесс начинается в зоне трансформации - перехода цилиндрического эпителия в плоский, а с возрастом эта зона смещается в глубь цервикального канала и становится визуально недоступной.

Цитологический диагноз был проведен в 100% случаев, однако цитологическая верификация диагноза при различной распространенности опухолевого процесса была не одинаковой. Так, цитологическое подтверждение диагноза при I стадии составило 35%, тогда как при Па

стадии - 47%. У больных в возрасте до 40 лет чаще поражалась влагалищная часть шейки - 73,8%, а у пациенток после 40 лет чаще поражался канал шейки матки - 77,8% - рис. 2.1 и 2.2.

канал шейки 26%

влагалищная часть шейки 74% (Рис 3.2)

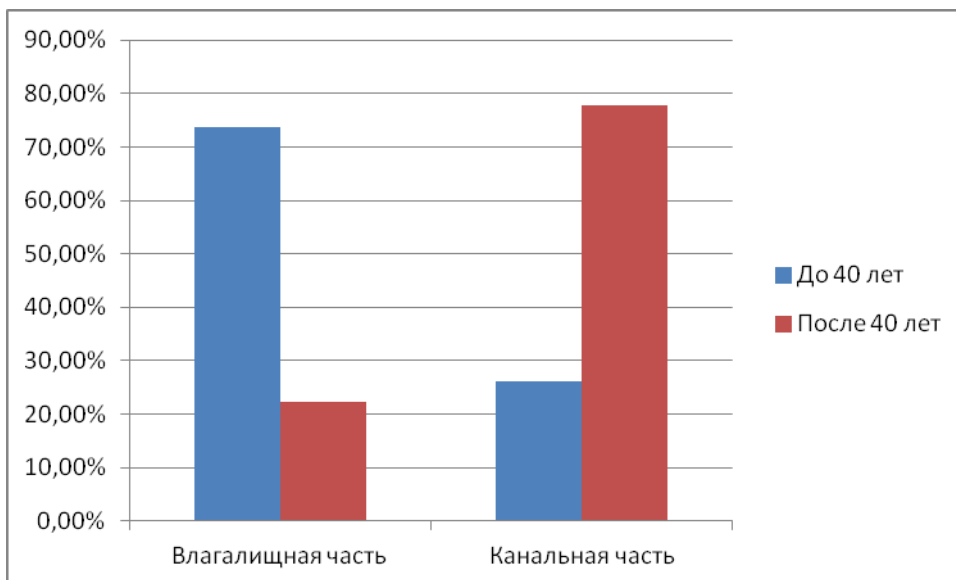


Рис. 3.2. Локализация первичной опухоли у больных

Следовательно, возраст является независимым фактором в определении локализации опухоли. Имеется практически противоположная картина в локализации опухоли - экзоцервикс или эндоцервикс у пациенток разного возраста. Эти факторы были учтены при выборе диагностических приемов и метода лечения пациенток малоинвазивным РШМ.

Микроинвазивный РШМ (1а стадия) характеризовался глубиной инвазии до 3 мм. По такому показателю, как средний возраст больные РШМ 1а стадии занимали промежуточное положение между больными преинвазивным раком и инвазивным раком с выраженными клиническими проявлениями. При визуальном исследовании на шейке матки определяли изменения типа нежной или грубой лейкоплакии, «эрозии», гипертрофии влагалищной части шейки матки.

При экзофитной форме четко прослеживались бугристые образования красноватого цвета нередко с участками некроза в виде налета серого цвета.

Даже при осторожном прикосновении к опухоли возникало кровотечение. При эндофитной форме шейка матки обычно была увеличена, имела плотную консистенцию, могло быть изъязвление в области наружного зева. При расположении опухоли исключительно в канале шейки матки выше наружного зева поверхность влагалищной части могла иметь нормальный вид. Кольпоскопически опухоль была представлена образованиями желто-красного цвета с четко видимыми по периферии атипическими кровеносными сосудами. Для эндофитной формы опухоли был характерен вид кратера с неровными краями, бородавчатым дном, покрытым некротическими массами.

Практически у 36% пациенток РШМ развился на фоне предраковых заболеваний - лейкоплакий, эрозий шейки матки, Рубцовых деформаций после родов и абортотв и др.

3.2. Информативность методов.

В процессе исследования были изучены частота и характеристика основных предраковых процессов и сопутствующих заболеваний у больных РШМ на ранних стадиях: РШМ развился у беременной пациентки на фоне эрозии (1); заболевание сочеталось с кистами яичников, которые затем были удалены (3); у пациенток наблюдались явления эндометриоза (5) и полипы матки (3). При изучении семейного анамнеза злокачественные новообразования у родственников первого родства были обнаружены в 7 случаях (рак тела матки - 2; колоректальный рак - 2; рак молочной железы - 2; рак мочевого пузыря - 1).

Таким образом, анализируя клиническое течение РШМ на ранних стадиях, необходимо отметить следующее: клиническая картина у пациенток с малоинвазивными формами была не ярко выраженной и способна была спровоцировать любые заболевания, которые могли возникнуть в органах малого таза.

Предельная погрешность в постановке диагноза цервикального рака с возрастанием стадии или степени распространенности опухолевого процесса

возрастала с 5,9% при 1a до 27,4% при Ib стадии. При малоинвазивном РШМ из 102 пациенток у 42 имелись предраковые заболевания. При этом в 47,2% случаев фоновые заболевания были представлены эрозией шейки матки и в 38,0% - лейкоплакиями. На долю полипов шейки, дискератозов и дисплазий приходилось чуть более 10%.

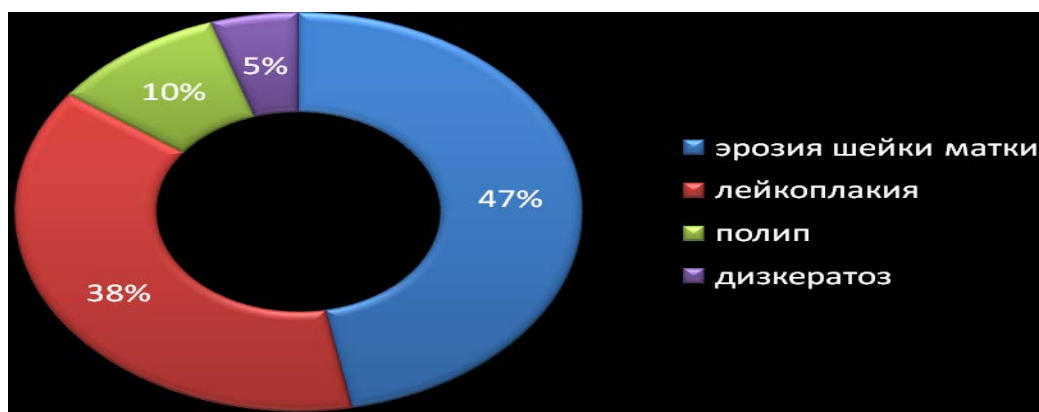


Рис.3.3. Предраковые заболевания.

Система определения стадии по FIGO (Международная Федерация акушеров и гинекологов), несмотря на широкое применение, имеет свои минусы, которые проявляются в тенденции недооценки или переоценки степени распространенности заболевания.

Предельная погрешность при стадировании РШМ по FIGO

Распространенность опухоли по ФИГО Погрешность (%) Достоверность P

1a стадия $5,9 \pm 2,2$ -

I b стадия $9,1 \pm 1,7$ -

II a стадия $19,3 \pm 4,5$ P < 0,05

Примечание: Достоверно по отношению к 1a стадии Так, у пациенток со стадией 1a и 16 погрешность в постановке диагноза составила до 7% (в среднем $5,9 \pm 2,2\%$ и $9,1 \pm 1,7\%$ соответственно); при На стадии предельная погрешность была выше и колебалась в пределах 16-21% ($19,3 \pm 4,5\%$).

Несмотря на то, что определение стадии заболевания РШМ хирургическим путем обеспечивает более точную информацию о распространенности

процесса, для каждого пациента с цервикальным раком такая оценка не подходит, особенно в тех случаях, когда может наступить увеличение распространенности болезни после адьювантной лучевой терапии или после окончательного гистологического исследования.

Состояние лимфоузла является единственным важным прогностическим фактором при цервикальном раке. Лимфатическое распространение опухоли проявляется последовательным путем, распространяясь от параметральных, obturatorных, внутренних подвздошных лимфатических узлов до вышележащих наружных подвздошных и латеральных крестцовых узлов и далее - к общей подвздошной цепочке и парааортальным узлам. Вовлечение медиастинальных и/или надключичных узлов может быть проявлением распространенной формы заболевания. Вовлечение общих подвздошных лимфоузлов дает худший прогноз, чем вовлечение только тазовых узлов. В нашем исследовании вовлечения лимфоузлов как верхнего, так и нижнего этажа не было, так как пациентки были с ранними формами заболевания.

К сожалению, в настоящее время УЗИ играет еще недостаточную роль в выявлении раннего цервикального рака и оценке распространенности опухолевого процесса, особенно при преинвазивном и микроинвазивном вариантах. Так, процент совпадения гистологического диагноза и данных УЗИ больных РШМ с Tis и 1a стадиями составил только 46,5% (38 случаев из 81). Обычно ультразвуковое изображение цервикальной карциномы характеризовалось расширением шейки, выявлением гипо-или изоэхогенной массы, и особенно гипоехогенной структурой, когда опухоль кровоточит. Обструкция эндоцервикального канала опухолью может спровоцировать появление гидрометры, гематометры или пио-метры. Такая картина наблюдалась нами в 4 случаях (4,2%).

Маточную или аднексальную патологию очень трудно отличить от перичервикальной инфильтрации опухолью. В работе приведены данные о распространении болезни за пределы шейки матки, которые могут быть выявлены с помощью ультразвукового исследования. Эти изменения могут

проявляться неровностью цервикальных краев, неравномерностью сосудов, уменьшением нормальной гиперэхогенности параметральной клетчатки. Наличие мягкотканых масс или утолщение параметрального слоя в сторону мышечной стенки таза в наших исследованиях наблюдалось только в двух случаях. Гидронефроз или гидроуретер, который предполагает обструкцию уретры опухолью, УЗИ не определялся. В одном случае опухолевая масса сдавливала мочевой пузырь, что предполагало вовлечение в процесс мочевого пузыря.

В среднем точность компьютерной томографии, которая была проведена нами только у 12 больных для уточнения стадии патологического процесса при РШМ, составила 86%. Учитывая то обстоятельство, что число больных было незначительным, мы сочли нецелесообразным ссылаться на достоверность этих результатов.

Большинство исследователей считают, что более точные результаты можно получить только у больных с распространенными формами болезни (начиная со II стадии до IV стадии), и главным недостатком компьютерной томографии является большое количество ложно положительных результатов, указывающих на параметральное распространение. На КТ-изображениях цервикальные карциномы могут быть представлены в виде областей низкой плотности, интенсивность которых увеличивается меньше, чем нормальная цервикальная строма после введения контраста.

В проведенных нами исследованиях было установлено, что в 74 (75%) случаях опухоль не вышла за пределы шейки, она была несколько увеличена, но сохраняла гладкие, четко обозначенные внешние края. Периауретральные жировые слои были интактны и обычно без параметрального вовлечения мягких тканей. Параметральная инвазия определялась в 23 (24%) случаях в виде неправильных цервикальных краев, проминенцией параметральных мягких тканей или потерей периауретрального жирового слоя. Инвазия стенок таза, которая проявляется неравномерным и неправильным

распространением опухоли в сторону запирающей или грушевидной мышцы, не наблюдалась.

Глава IV

Методы лечения и показатели выживаемости при малоинвазивном раке шейки матки

4.1. Методы лечения рака шейки матки на ранних стадиях заболевания

Необходимо отметить, что для больных РШМ оценка распространенности опухолевого процесса является очень важным фактором для правильного выбора метода лечения. В НЦО были использованы различные способы и методы лечения РШМ на ранних стадиях при неинвазивных и малоинвазивных формах заболевания. В чистом виде операция Вертгейма была выполнена только 4 больным, что составило 3,1% от всех видов лечения. А в сумме с другими видами операций хирургическое лечение было выполнено 18 (17,6%) больным. В целом же были использованы различные методы лечения при ранних формах РШМ, причем количество и разнообразие методов лечения было довольно широким. Все это говорит о том, что при РШМ, особенно на ранних стадиях заболевания, общепринятая методика или стандарты лечения не совсем разработаны. Тем не менее, у 38 пациенток (38,8%) было выполнено комбинированное лечение - хирургическое вмешательство и лучевая терапия.

Десятерым пациенткам с малоинвазивным РШМ был проведен другой вид комбинированной терапии - операция Вертгейма с сочетанной лучевой терапией (дистанционная + внутрисполостная), что составило 2,6%. Пятерым больным из-за отсутствия возможностей для лучевой терапии (поломка аппарата) была проведена в послеоперационном периоде адьювантная химиотерапия. Курс сочетанной лучевой терапии, когда сочеталось наружное и внутреннее облучение, прошли 9 (9,8%) больных на ранних стадиях РШМ (табл. 3).

Виды лечения рака шейки матки I-II стадии

Таблица 3.1

Вид лечения Кол-во больных		
	абс. число	%
Операция Вертгейма (ОВ)	3	3,1
ОВ + Дистанционная лучевая терапия (ЛТ)	38	38,9
ОВ + Сочетанная ЛТ	2	2,6
ОВ + Химиотерапия	1	1,03
Сочетанная ЛТ (дистанционная + внутрисполостная)	9	9,0
Дистанционная ЛТ	5	5,5
Экстрипация матки	12	13,0
ОВ + Дистанционная ЛТ + Сочетанная ЛТ	7	7,4
Надвлагалищная ампутация матки с придатками +Диатермокоагуляция + Сочетанная ЛТ	1	1,03
Экстрипация матки + Химиотерапия	1	1,03
Экстрипация матки + Дистанционная ЛТ	9	9,1
Экстрипация матки + Дистанционная ЛТ + Химиотерапия	1	1,03
Химиотерапия	1	1,03
Дистанционная лучевая терапия + Химиотерапия	1	1,03
Экстрипация матки + Сочетанная ЛТ	1	1,03
Экстрипация матки + Сочетанная ЛТ + Химиотерапия	1	1,03
Отказ	2	2,06
Итого	102	100,0

Только наружное облучение было проведено 7 женщинам (7%). В 13 случаях (13%) была выполнена простая экстирпация и в одном случае (1,03%) - надвлагалищная ампутация матки. В последних случаях эта операция сопровождалась диатермокоагуляцией с сочетанной лучевой терапией.

Операция Вертгейма с послеоперационной сочетанной лучевой терапией была выполнена 7 пациенткам (7%). Также 9 пациенткам была проведена экстирпация матки с дистанционной лучевой терапией (9%), а в 6 случаях такое лечение было дополнено химиотерапией. В чистом виде химиотерапия была проведена в 1 случае (1,8%), поскольку у больных были обнаружены абсолютные противопоказания к проведению хирургического вмешательства, а аппарат для лучевой терапии не функционировал. Отказались от проведения специальной терапии по различным причинам 2 пациенток. К сожалению, это было сделано для того, чтобы лечиться у знахарей с помощью трав, т.е. нетрадиционными медицинскими методами. Судьба этих больных неизвестна.

Таким образом, (52,9%) была выполнена операция Вертгейма - расширенная экстирпация матки с подвздошной лимфаденоэктомией.

В ходе исследования было выявлено только два случая ранения мочеточника, которые были устранены с участием хирургов-урологов. Повреждений крупных сосудов и кишечника не наблюдалось.

В раннем послеоперационном периоде такие грозные осложнения, как кровотечения, эмболия легочной артерии не наблюдались, лишь в пяти случаях из всех оперированных имела место спаечная кишечная непроходимость, больные были повторно прооперированы. Характерными отсроченными осложнениями после операции Вертгейма явились: образование пузырно-влагалищных свищей - 1 (1,03%); гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников - 3(3,8%) с развитием восходящей инфекции - 7 (7,2%); образование ложных забрюшинных лимфатических кист (2%). Возникновение осложнений мы связываем не только с операцией

Вертгейма, но и с воздействием на организм больных женщин послеоперационной лучевой терапии.

В процессе исследования были подсчитаны показатели выживаемости больных РШМ на ранних стадиях заболевания. При этом мы учитывали разные критерии. За исследуемый период практически полностью отказались от лечения 2 пациенток, но диагноз у всех них был верифицирован. Мотивы отказа были самые разные: без какой-либо видимой причины - 1; попытки лечиться у знахарей - 1; Из общего числа отказавшихся от лечения к 40 месяцам наблюдения было точно известно, что одна пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания, а 1 оказалась вне поля зрения врачей. Все это говорит о недостаточной организованности патронажной службы.

4.2 Показатели выживаемости при ранних стадиях рака шейки матки.

В течение первых шести месяцев наблюдения общая выживаемость для больных обеими стадиями опухолевого процесса была высокой и составила 96%; к концу первого года она снизилась до 91,5%. Ко второму и третьему году наблюдения общая выживаемость составила 74% и 63% соответственно. До четвертого года наблюдения было прослежено 28 из 56 пациенток, а выживаемость при этом составила 59%.

Показатель восьмимесячной выживаемости при чисто хирургическом лечении составил 100%. На девятом месяце наблюдения умерла одна больная и выживаемость к этому периоду времени составила 98,3%. К шестнадцати месяцам умерла еще одна больная от прогресси-рования основного заболевания. В целом к пятому году после проведения данного метода лечения (только хирургического) выживаемость составила 93%. Практически на уровне 89% выживаемость осталась к 6,5 годам после радикального лечения. Таким образом, к этому времени из 68 больных начальной формой РШМ 54 живы.

В клинической онкологии практически при любой локализации опухоли и при любой степени распространенности опухолевого процесса можно

добиться высоких результатов лечения только при использовании комплексной терапии, рационального использования хирургических, лучевых и химиотерапевтических методов лечения. В исследовании на основе имеющихся клинических протоколов были проанализированы случаи получения больными РШМ 1-II стадий специального лечения в виде хирургического вмешательства (проведение операции), лучевой терапии и химиотерапии.

При изучении выживаемости больных, получивших комплексную терапию (хирургия + лучевая терапия + химиотерапия), шестимесячная общая выживаемость больных (32), получивших данный вид лечения, составила 96,1%; годовичная выживаемость составила 88%, а двухлетняя - 78%. Относительно низкие показатели двухлетней выживаемости (78%) при проведении комплексной терапии по сравнению с данными, полученными только после хирургического лечения (94%), вполне объяснимы. На протяжении 10 лет в СамООД имели место определенные трудности с проведением лучевой терапии данной категории больных. На протяжении длительного времени наблюдались поломки аппарата, недостаток квалифицированных кадров, в том числе технического персонала, отсутствие источников облучения. Немаловажную роль сыграло и недостаточно четкое соблюдение протокола лечения малоинвазивных форм РШМ, а именно его последовательность в плане очередности хирургического или лучевого методов лечения.

Чаще всего пациентки получали комбинированное лечение, а именно: комбинацию хирургического и лучевого методов терапии. Шестимесячная выживаемость больных малоинвазивным РШМ была высокой и составила 98%. Годовичная выживаемость при комбинированном лечении несколько снизилась - до 93%. Двухлетняя выживаемость при данном методе лечения была равна 83%, т.е. снизилась на 10%. Трехлетняя выживаемость была равна 76%, а пятилетняя - 68%.

Таким образом, при использовании хирургического и лучевого методов лечения больных с малоинвазивным РШМ на 1-Иа стадиях опухолевого процесса 68% (2/3 пациенток) имеют шансы на полное выздоровление. Если учесть, что аппараты для лучевой терапии на момент обследования и лечения пациенток в НЦО были весьма устаревшими, то можно предположить, что при наличии современных установок, например линейных ускорителей, аппаратов с ротационными возможностями, можно добиться более высоких результатов в лечении. Комплексная терапия подразумевала проведение хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов лечения. При этом шестимесячная выживаемость составила 92%, а общая двухлетняя - 78%.

Далее в ходе исследования были изучены показатели выживаемости пациенток в зависимости от гистологической структуры и проанализированы результаты в группе больных при плоскоклеточном ороговевающим и неороговевающим раке. При этом было установлено, что общая двухлетняя выживаемость (все стадии) при ороговевающем раке была равна 82%, а при неороговевающим - 81%, т.е. заметной разницы в выживаемости в зависимости от гистологического строения опухоли не было. Но расчеты, произведенные для 1а стадии ороговевающего рака, показали, что двухлетняя выживаемость при данной форме цервикального рака составила 100%, а при неороговевающим - 79% (Рис 4.4).

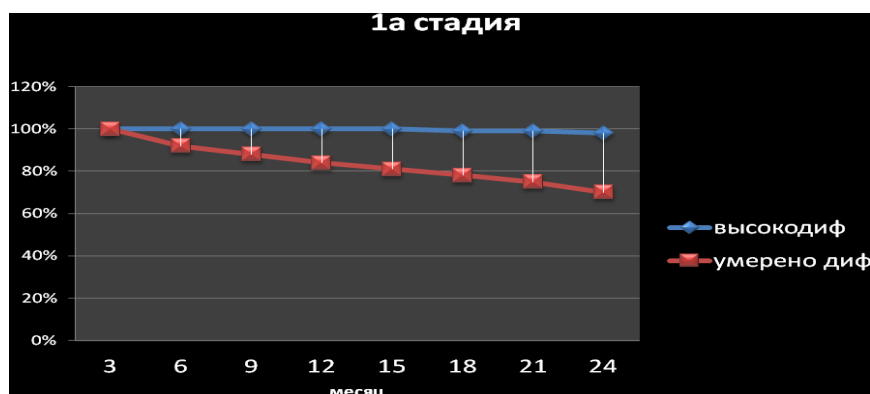


Рис.4.4. Сравнительная выживаемость при комплексной и комбинированной терапии.

Самые высокие показатели выживаемости были получены при изучении результатов лечения неинвазивного рака шейки матки - 98% пациенток с неинвазивным РШМ достигли трехлетней безрецидивной выживаемости. При изучении пациенток с малодифференцированной аденокарциномой было выявлено, что пятилетняя выживаемость была относительно низкой и равна только 33%, тогда как при умеренно дифференцированной аденокарциноме трехлетняя выживаемость была выше - 70% (Рис 4.5).

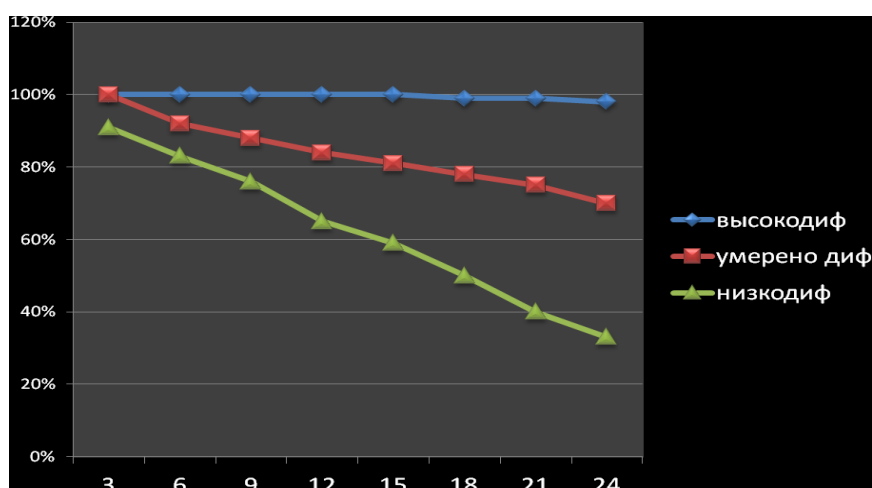


Рис. 4.5. Показатели выживаемости

Таким образом, анализируя результаты лечения РШМ на ранних стадиях заболевания, можно отметить: лечение РШМ на ранних стадиях проводится с использованием различных методов, важную роль здесь играют хирургические и лучевые методы лечения, при этом чисто хирургический метод занимает достойное место. Показатели выживаемости при данном методе лечения вполне сопоставимы с результатами комбинированной терапии. На выживаемость наряду со стадией опухолевого процесса влияет и гистологическая структура, а именно плоскоклеточная форма или аденокарцинома, а также степень дифференцировки.

Выводы

1. Ранние стадии PLUM длительное время протекают бессимптомно, лишь у 1/3 больных наблюдается клиническая симптоматика. В диагностике РШМ необходимо использовать комплекс методов, но наиболее информативным является гистологическое исследование (100%), тогда как при цитологическом исследовании верификация наблюдалась только в 47% случаев.
2. При 1a стадии ороговевающего РШМ трехлетняя выживаемость составила 100%; при неороговевающем - 79%; при неинвазивном раке (cancer in situ) - 98%; пятилетняя выживаемость при малодифференцированной аденокарциноме - 33%, тогда как при умеренно дифференцированной аденокарциноме трехлетняя выживаемость была выше - 70%.
3. Выживаемость при комбинированной терапии больных РШМ на ранних стадиях заболевания - 78%; при комплексной - 79%; при чисто хирургическом методе - 89%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Большую роль в возникновении рака шейки матки играют фоновые заболевания, и это требует их своевременного лечения, что будет являться профилактикой РШМ.
2. При выявлении РШМ необходимо точно определить стадию болезни, что позволит избрать наиболее адекватный метод лечения.
3. При подозрении на опухолевый процесс шейки матки необходимо использовать комплекс методов исследований (осмотр, кольпоскопия, УЗИ, цитологическое и гистологическое исследование).
4. При обнаружении микроинвазивного РШМ рекомендовано выполнение операции Вертгейма в сочетании с лучевой и/или химиотерапией.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Дифференциальная диагностика стадий канцерогенеза в шейке матки (по данным плоидометрического исследования) / Автандилов Г.Г., Глухова Ю.К., Преображенская Т.М. // Архив патол. 2004. - Т.66(№3). - С. 23-27.
2. Александрова Ю.Н. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга / Александрова Ю.Н., Лыщев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. // Вопросы онкологии. 2000. -Т.46(№2). - С. 175-179.
3. Белоед С.А. Лейкоплакия шейки матки /Белоед С.А., Удербаета Г.Ж., Карташов С.М., Шалькова М.Ю. // Материалы. III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть 1. Минск: ОДО «Тонпик», 2004.-С. 187.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. - С.159-199.
5. Бохман Я.В. Рак шейки матки / Бохман Я.В., Лютра У.К. — Кишинев: Штиница, 1991. 135 с.
6. Вакуленко В.А. Начальные формы рака шейки матки — прогноз заболевания / Вакуленко В.А., Коханевич Е.В., Клеветенко МП. // Тезисы науч.-практ. конференции. 3 м1жддонар. Участю. Онколопя. XXI. - Киев, 2003. - С. 54-55.
7. Васильченко М.В. Оптимизация внутриволостного облучения при лучевой терапии больных раком шейки матки: Автореф. дис. .канд. мед. наук. СПб., 1995. - 24 с.
8. Винокуров В.Л. Рак шейки матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИИРРИ Минздрава РФ // Вопросы онкологии. 2003. - Т. 49 (№5). - С.656- 663.
9. Вишневатая Е.Е. Рак шейки матки. — Минск, 2001. — 236 с.
10. Голованова В.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-

подростков / Голованова В.А., Новик В.И., Гуркин Ю.А. //Вопросы онкологии. 1999. - Т.45(№6). - С. 623-626.

11. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. -Т.3(№3).-С.210-216.

12. Жаринов Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки: Автореф. дис. . . д-ра мед. наук. Л., 1993. - 20 с.

13. Жолкивер К.И. Значение величины фракции дозы и фактора времени в лучевой терапии // Медицинская радиология. — 1986. №3.- С.2-9.

14. Измайлова З. Вариабельность рака шейки матки по этническим признакам / Измайлова З., Аралбаев Р., Букуев Н., Батырканова Г. //Материалы конференции КРСУ, посвященной 75-летию проф. Ю.И. Мануйленко. — Бишкек, 2008. С. 35-37.

15. Измайлова З.М. Эпидемиология рака шейки матки в Кыргызстане. / Измайлова З.М., Макимбетов Э.К., Камарли З.П. -Бишкек: Турар, 2007. 145 с.

16. Камарли З.П. Особенности распространения злокачественных опухолей в Кыргызской Республике //Актуальные проблемы онкологии и радиологии: Сб. научн. работ. — Бишкек, 2003.- С.5-11.

17. Канаев С.В. Результаты сочеганной лучевой терапии рака шейки матки /Канаев С.В., Туркевич В.Г., Авакумова В.В // Материалы научной коференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии»: Тезисы докладов. СПб., 1998 - С.271.

18. Киселев В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы /Киселев В.И., Киселев О.И. // Цитокины и воспаление. 2003. - Т.2(№2). - С. 31-38.

19. Киселева М.В. Оптимизация внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Обнинск, 2001.-24 с.

20. Коломиец Л.А. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции / Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. // Вопросы онкологии. 2002. - Т.48 (№1). - С.43-46.
21. Кузнецова Ю.Н. Латентная папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта, обусловленная ВПЧ 16-го и 18-го типов. Варианты течения, тактика ведения: Автореф. дис. канд. мед наук. -Екатеринбург, 2003. 17 с.
22. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе рака шейки матки // Современная онкология. 2003. - №1. - С.7-10.
23. Макимбетов Э.К. Распространенность цервикального рака среди этнических групп Кыргызстана / Макимбетов Э.К., Измайлова З., Аралбаев Р., и др. // Материалы V съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Ташкент, 2008. - С. 24.
24. Макимбетов Э.К. Статистика и методология рака /Макимбетов Э.К., Василевский М.Г., Сатылганов И.Д., Бебезов Б.Х. -Бишкек, 2003.-С. 23-34.
25. Марьина Л.А. Радиобиологическое планирование внутриволостного фракционного облучения источниками Cf 252 высокой активности /Марьина Л. А., Чехонадский В.Н. //Стандартизация методов лучевой терапии. — Л., 1991. С.6-7.
26. Михайлов И.В. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ инфекции у женщин с различными генотипами вируса / Михайлов И.В., Максимов С.Я., Новик В.И. // Вопросы онкологии. 2002. - Т.46 (№3). - С. 343-346.
27. Мкртчян Л.С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака шейки матки: Автореф. дис.канд. мед. наук. Обнинск, 2001. - 20 с.
28. Молочков В.А. Папилломавирусная инфекция /Молочков

29. В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. / Клиника, диагностика, лечение (пособие для врачей). М., 2004. - 42 с.
30. Моисеенко В.М. Современные возможности лекарственного лечения больных диссеминированным раком шейки матки / Моисеенко В.М., Телетаева Г.М., Орлова Р.В. и др. // Вопросы онкологии. 2004. - Т.50 (№3). - С.304-310.
31. Наврузов С.Н. Результаты комплексного скрининга рака шейки матки с использованием молекулярно-биологического метода / Наврузов С.Н., Таджибаева Ю.Т., Абдиганиева С.Р. //Материалы III съезда онкологов СНГ. Часть 1. Минск: ОДО «Тонпик», 2004.1. С. 241.
32. Напалков Н.П. Рак и демографический подход //Вопросы онкологии. 2004. - Т.50(№2). - С. 127-144.
33. Новик В.И. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор) // Вопросы онкологии. — 1990. — Т.36(№12). -С.1411-1418.
34. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки: факторы риска, скрининг // Практическая онкология. — 2002. Т.3(№3). - С. 155-164.
35. Новик В.И. Принципы организации цитологического скрининга рака шейки матки / Подистов Ю.В., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. //Материалы III съезда онкологов СНГ. Часть 1. -Минск: ОДО «Тонпик», 2004. С.241.
36. Подистов Ю.В. Современные диагностические возможности в определении предрака и рак шейки матки (обзор литературы) /Подистов Ю.В., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. //Цитология. -2003. №3. - С.15-24.
37. Прилепская В.Н. (ред). Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МедПресс, 2000. С.240-263.
38. Русакевич П.С. Системный патогенетический подход к диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки /Русакевич П.С., Шмак К.И.

// Материалы III съезда онкологов СНГ. Часть 1. Минск: ОДО «Тонпик», 2004. - С.215.

39. Сагайдак В.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки /Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е. // Вестник ОНЦ РАМН. 1992. - №4. -С.43-48.

40. Сафронникова Н.Р. Факторы онкологического риска при папилломавирусной инфекции / Сафронникова Н.Р., Зарайский М.И., Чухловин А.Б. // Вопросы онкологии. 2003. - Т.49(№4). - С. 450-454.

41. Сидоренко Ю.С. Оптимизация диагностики и лечения рака шейки матки / Сидоренко Ю.С., Останко В.С. // Материалы III съезда онкологов СНГ. Часть 1. Минск: ОДО «Тонпик», 2004. - С.218.

42. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. // Акушерство и гинекология. —2001. — Т. TLX. — Вып.1. С.80-86.

43. Фадеева М.А. Дозиметрическое обоснование внутриволостной лучевой терапии гинекологического рака // Медицинская радиология. 1996. - Т.41(№2). - С.53-58.

44. Чарквиани Л.И. Об оптимизации комбинированного лечения рака шейки матки на опыте 2000 операций Вертгейма / Чарквиани Л.И., Чарквиани Т.Л. //Материалы III съезда онкологов СНГ. Часть 1. Минск: ОДО «Тонпик», 2004. - С.91-94.

45. Чиссов В.И. Пути развития органосохраняющего лечения в онкологии //Материалы III съезда онкологов СНГ. Часть 1. Минск: ОДО «Тонпик», 2004. - С.42-46.

46. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи в России в 2003 году / Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. М., 2004. -195 с.

47. Чиссов В.И. Стратегия и тактика онкологической службы России на Современном этапе / Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др. // Российский онкологический журнал. 2006. -№3. - С.4-7.

48. Яковлева И.А. Особенности развития неопластических процессов шейки матки /Яковлева И.А., Черный А.П. //Материалы III съезда онкологов СНГ. Часть 1. — Минск: ОДО «Тонпик», 2004. -С.48-50.
49. Adachi A. Women with human immunodeficiency virus infection and abnormal Papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome /Adachi A., Fleming I., Burk R.D., et al.// Obstet Gynecol. 1993. - V. 81. - P. 372-7.
50. Aho M. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia /Aho M., Vesterinen E., Meyer B., et al. //Cancer. 1991. - V. 68. - P. 195-7.
51. Ajayi. Knowledge and Attitude of General Outpatient Attendants in Nigeria to Cervical Cancer /Ajayi and Isaac F. Adewolfe //Central African Journal of Medicine. 1998. - V. 44. -N.2. - P. 41-43.
52. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP), "Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review," Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, no. 1 (Seattle: ACCP, 2003).
53. American Academy of Family Physicians Summary of Policy Recommendations for Periodic Health Examination /AAFP Policy Action. 1997.- P. 1-14.
54. American College of Obstetricians and Gynecologists. New pap test screening techniques. ACOG committee opinion no. 206. /Washington, D.C.: ACOG, 1998.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Recommendations on frequency of Pap test screening. ACOG committee opinion no. 152.//Int J Gynaecol Obstet. 1995. - V. 49. -P.210-1.
56. Bollman R. Human papillomavirus typing and DNA ploidy determination of squamous intraepithelial lesions in liquid based cytologic samples /Bollman R., Mehes G., Torka R. et al. // Cancer (Cancer Cytopathology). 2003. - V.99, N1. - P.57-62.

57. Bosch F.X. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain /Bosch F.X., Munoz N., de Sanjose S., et al. //Int J Cancer. 1992. -V.52. - P.750-8.
58. Bosh F.X. Epidemiology of human papillomavirus infection: new options for cervical cancer prevention //Salud. Publica Mex. 2003. -V.45. - suppl. - P. 326-339.
59. Brinton L.A. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer /Brinton L.A., Reeves W.C., Brenes M.M., et al. //Int J Epidemiol. -1990.-V.19.- P.4-11.
60. Brinton L.A. Sexual and reproductive risk factors for invasive cervical cancer /Brinton L.A., Hamman R.F., Huggins G.R, et al. //J Natl Cancer Inst. 1987. - V.79. - P.23-30.
61. Brychtova S. Proto-oncogene c-myc in uterine cervix carcinogenesis /Brychtova S., Brychta T., Sediakova E. //Neoplasma. -2004. V.51, N2. - P. 84-89.
62. Cannistra S.A. Cancer of the uterine cervix /Cannistra S.A., Niloff J.M.//N Engl J Med. 1996. - V.334. - P. 1030-8.
63. Carriho C. Characterization of human papillomavirus infection. P53, and Ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women /Carriho C., Couveia P., Cantel M., et al. //Pathol. Res. Pract. 2003. - V. 199. - N5. - P.303-331.
64. Carter J. Invasive vulvar tumors in young women: a disease of the immunosuppressed? /Carter J, Carlson J., Fowler J., et al. //Gynecol Oncol. 1993.-V. 51. - P.307-10.
65. CDC. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases /MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998. - V.47. - P. 1 -111.
66. Cervical cancer /NIH Consens Statement. 1996. - V.14. - P. 138.
67. Choo Y.C. Invasive squamous carcinoma of the vulvar in young patients. //Gynecol Oncol. 1982. - V. 13. - P. 158-64.

68. Clarke E.A. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: additional evidence from a case-control study /Clarke E.A., Morgan R.W., Newman A.M.//Am J Epidemiol. 1982. - V.115. - P. 59-66.
69. Cox J.T. AGUS Pap smears: a follow-up strategy /OBG Management. 2006, July. -V.998. P.74-87.
70. Crum C.P. Cervical Cancer Screening. Papillomavirus Vaccines in Clinical Trials /Crum C.P., Abbott D.W., and Quade R. //Lancet Infectious Diseases. 2003. - V.3. - N.8. - P. 469-75.
71. Crum C.P. Cervical Cancer Screening: From the Papanicolaou Smear to the Vaccine Era //Journal of Clinical Oncology. 2003. - V.21. -10 suppl. - P. 224-30.
72. Devesa S.S., Silverman D.T, Young J.L., et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. /Devesa S.S., Silverman D.T, Young J.L., et al. //J Natl Cancer Inst. 1987. - V.79. -P.701-70.
73. DiSaia P.J. Clinical gynecologic oncology /DiSaia P.J., Creasman W.T. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1997. 235 p.
74. Do Horto dos Santos Oliveira L. HPV detection in cervical lesions, physical state of viral DNA and changes in gene p53 //Do Horto dos Santos Oliveira L., Rodrigues E.V., Silles Lopes A.P. //San Paolo Med. J. -2003. V.121. -N2. — P.67-71.
75. Eddy G.L. Papanicolaou smears by the Bethesda system in endometrial malignancy: utility and prognostic importance /Eddy G.L., Wojtowycz M.A., Piraino P.S., Mazur M.T //Obstet Gynecol. 1997. -V.90. - P999-1003.
76. Eduardo C. Lazcano-Ponce. Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Why Is it Ineffective? The Case of Mexico. //Archives of Medical Research. 1999. - V. 30. - N.3. - P.240-50.
77. Elkas J. Cancer of the uterine cervix / Elkas J., Farias-Eisner R. //Curr Opin Obstet Gynecol. 1998. - V.10. - P.47-50.

78. Esa Läärä. Trends in Mortality from Cervical Cancer in the Nordic Countries: Association with Organized Screening Programs /Esa Läärä, Nicholas E. Day, and Matti Hakama //Lancet. 1987. -N 1. - P. -1247-9.
79. Ferlay Jacques et al., GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide //IARC Cancer Base. No. 5, version 2.0 (Lyon, France: IARC, 2004), www.depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm.
80. Galloway I. Papillomavirus Vaccines in Clinical Trials. Animal Models of Papillomavirus Pathogenesis //Virus Research. 2002. - V. 89. -N.2. — P.249-61.
81. Greenlee R.T. Cancer statistics, 2001. CA Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. //Cancer J Clin. 2001. - V. 51. -P. 15—36.
82. Greenlee R.T. Cancer statistics, 2002. CA //Cancer J Clin. -2002.-V. 11.- P.34-40.
83. Herbst A.L. Epidemiologic aspects of factors related to survival in 384 registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix /Herbst A.L., Cole P., Norusis M.J., et al. //Am J Obstet Gynecol. 1979. -V.135.-P. 876.
84. Herrero R. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. /Herrero R., Brinton L.A., Hartge P., et al. //Bull Pan Am Health Organ. 1997. - V. 27. - P. 15-25.
85. Herrero R. Epidemiology of cervical cancer //Monogr Natl Cancer Inst. 1996. - V.21. - P. 1-6.
86. Herrero R. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population /Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. //Cancer. 1990. - V. 65. - P.380-6.
87. Hines J.F. Prospects for human papillomavirus vaccine development /Hines J.F., Ghim S.J, Jenson A.B. //Curr Opin Obstet Gynecol. 1998.-V. 10- P.15-9.
88. Hopkins M.P. Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. /Hopkins M.P, Morley G.W. //Cancer. 1993. -V.72.-P. 2389-93.

89. Hopman A.Y. Transition of high grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities /Hopman A.Y., Smedth F. //J. Pathol. 2004. - V.12, N1. - P.23-33.
90. Jansen K.U. Human papilloma virus vaccines and prevention of cervical cancer /Jansen K.U., Shaw A.R. // Annual review of Medicine: selected topics in the clinical sciences. 2004. - V.55. - P.3 19-33 1.
91. Jessica A. Kahn. Attitudes About Human Papillomavirus Vaccine in Young Women //International Journal of STD & AIDS. 2003. -V.14.-N. 5. - P.300-306.
92. Katherine U. Jansen. Human Papillomavirus Vaccines and Prevention of Cervical Cancer /Katherine U. Jansen and Alan R. Shaw //Annual Review of Medicine. 2004. - V.55. - P.319-31
93. Kavita Nanda. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-Up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. //Annals of Internal Medicine. 2000. - V. 132. - N. 10. - P. 81019.
94. Keys H.M. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IBcervical carcinoma. |Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B., et al. //N Engl J Med. 1999. - V.340. - P.1 154-61.
95. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). //Gynecol Oncol. 1999. - V. 33. - P. 265-72.
96. Kristin Davis. Human Papillomavirus Vaccine Acceptability Among Parents of 10-to-15-Year-Old Adolescents //Journal of Lower Genital Track Disease. 2004. - V.8. - N.3. - P. 188-94.
97. Kurman R.J. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and

- specimen adequacy. /Kurman R.J., Solomon D., eds //New York: Springer-Verlag, 1994.-P.64.
98. Landis S.H. Cancer statistics, 1998. /Landis S.H, Murray T., Bolden S., Wingo P.A //CA Cancer J Cli. 1998. - V.48. - P.6-29.
99. Laura A. Koutsky. A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine //New England Journal of Medicine. -2002. V.347. - N.21. - P. 1645-51.
100. Laura A. Koutsky. Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. //American Journal of Medicine. 1997. - V. 102.-N. 5A. - P.
101. Lombard I. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. /Lombard I., Vincent-Salomon A., Validire P., et al. //J Clin Oncol. 1998. - V. 16. - P. 2613-9.
102. Lorincz A.T. Human papillomavirus infection of the cervix. /Lorincz A.T., Reid R., Jenson A.B., et al. //Obstet Gynecol. 1992. - V. 79.-P. 328-37.
103. Lynne Gaffikin. Safety, Acceptability, and Feasibility of a Single-Visit Approach to Cervical Cancer Prevention in Rural Thailand: A Demonstration Project//Lancet. -2003. -V.361. -N.9360. P. 814-20.
104. Maiman M. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma /Maiman M., Fruchter R.G., Guy L., et al. //Cancer. 1993. - V.71. - P. 402-6.
105. Makimbetov E. Cancer incidence in Kyrgyzstan //ASCO Annual meeting. Abstract book, # 9699, 2005, USA.
106. Makimbetov E. Ethnic variability in Breast cancer incidence at the Osh region of Kyrgyzstan /Makimbetov E., Samieva N. //31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Texas, San-Antonio. December 14- 18, 2008.
107. Makimbetov E. Gynecologic cancer incidence in the Kyrgyz republic Makimbetov E., Sultangazieva B., Bukuev N, Rzaev R. //Annals of Oncology 18 (Supplement 9): ix 175, 2007, doi:1093.

108. Mark Schiffman et al. IIPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening: Results From Women in a High-Risk Province of Costa Rica //Journal of the American Medical Association. 2000. - V. 283. - N. 1. -P. 87-93.
109. Michael Fahey. Meta-Analysis of Pap Test Accuracy /Michael Fahey, Les Irwig, and Pierce Macaskill //American Journal of Epidemiology. 1995. - V. 141. - N.7. - P.680-9.
110. Michael L. Hicks. How to Obtain an Accurate Pap Smear /Michael L. Hicks and M. Steven Piver //Medical Aspects of Human Sexuality. 1991.-V. 25. - No 4. - P.36-43.
111. Morris M. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. /Morris M., Eifel P.J, Lu. J, et al. //N Engl J Med. 1999. - V.340. -P.1 137-43.
112. Morris M. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. /Morris M., Tortolero-Luna G., Malpica A., et al. //Obstet Gynecol Clin North Am. 1996. - V. 23. - P. 347-410.
113. Munoz N. Against with human papilomavirus types shall we vaccinated and screen? The international perspective // Int. J. Cancer. -2004. C. 111, N2. - P. 278-285.
114. Palefski J.M. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer /Palefski J.M., Holly E.A. //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995. - V.4. - P. 415-28.j
115. Parazzini F. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women /Parazzini F., Chatenoud L., La Vecchia C., et al //Br J Cancer. 1998. - V.77. - P. 838-41.
116. Parkin D.M. Cancer incidence in Five continents /Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Young R.L., editors. Vol. VII. Lyon, France: IARC Scientific Publication; 1997. P. 686-9.

117. Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. //Maturitas. 1996. - V. 23. - P. 37-45.
118. Rengaswamy Sankaranarayanan. Test Characteristics of Visual Inspection With 4% Acetic Acid (VIA) and Logol's Iodine (VILI) in Cervical Cancer Screening in Kerala, India //International Journal of Cancer. 2003. - V. 106. - N.3. - P. 404-8;
119. Richart R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia//Obstet Gynecol. 1990. - V.75. - P.131-2.
120. Rose P.G. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer /Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., et al //N Engl J Med. 1999. - V. 340. - P. 1144-53.
121. Schiffman M.H. The epidemiology of cervical carcinogenesis. /Schiffman M.H., Brinton L.A. //Cancer. 1995. - V. 76. - P. 1888-901.
122. Schoell W.M.J. Epidemiology and biology of cervical cancer /Schoell W.M.J., Janicele M.F., Mirhashemi R. //Semin Surg Oncol. -1999.-V.16.-P.203-11.
123. Sevin B.U. Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. /Sevin B.U., Nadji M., Lampe B., et al. //Cancer. 2005- V.76. - P. 1978-86.
124. Sood A.K. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. /Sood A.K., Sorosky J.I. //Obstet Gynecol Clin North Am. 1998. - V.25. - P. 343-52.
125. Spitzer M. Cervical screening adjuncts: recent advances. //Am J Obstet Gynecol. 1998. - V. 179. - P.544-56.
126. Sue Goldie. Policy Analysis of Cervical Cancer Screening Strategies in Low-Resource Settings. //Journal of the American Medical Association. 2001. - V.285. - N.24. - P. 3107-15.

127. Sue J. Goldie. A Comprehensive Natural History Model of HPV Infection and Cervical Cancer to Estimate the Clinical Impact of a Prophylactic HPV-16/18 Vaccine //International Journal of Cancer. 2003. - V.106. -N.6. - P.896-904.
128. Sun X.W. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. /Sun X.W., Kuhn L., Ellerbrock T.V., et al. //N Engl J Med. 1997. - V.337. - P. 1343-9.
129. Tewari K. Managing cervical cancer in pregnancy /Tewari K., Cappuccini F., Freeman R.K., DiSaia P.J. //Contemp Obstet Gynecol. -2002.-V.44.-P. 134-45.
130. Thomas C. Wright Jr. HPV DNA Testing of Self-Collected Vaginal Samples Compared With Cytologic Screening to Detect Cervical Cancer //Journal of the American Medical Association. 2000. — V. 283. -N.1.-P. 81-86.
131. Thorns W.W. Cervical cancer survival in a high risk urban population. /Thorns W.W., Unger E.R., Johnson P.R., et al. //Cancer. -1995.-V.76.-P. 2518-23.
132. Wilbur D.C. ThinPrep Processor. Clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimens. /Wilbur D.C., Cibas E.S., Merritt S., et al //Am J Clin Pathol. 1994. - V.101. -P.209-14.
134. Woolf S.H. Screening for cervical cancer. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.-P. 105-17.